

⑫ 公開特許公報(A) 平1-233281

⑬ Int. Cl.<sup>4</sup>

C 07 D 401/14  
A 61 K 31/40  
31/41

識別記号

2 0 7  
A B E  
A B N

庁内整理番号

6742-4C

⑭ 公開 平成1年(1989)9月19日

相 15017 号  
引用文献2号

※ 審査請求 未請求 請求項の数 11 (全34頁)

⑮ 発明の名称 ビロール類

⑯ 特 願 平1-27741

⑰ 出 願 平1(1989)2月8日

優先権主張 ⑱ 1988年2月10日 ⑲ イギリス(GB) ⑳ 8803048

㉑ 発 明 者 ビーター・デビッド・ イギリス国ハートフォードシャー・レッチワース・オール  
デビス デンミード 16

㉒ 発 明 者 クリストファー・フ イギリス国ハートフォードシャー・ネブワース・ウッズ  
ウ・ヒル トック 6

㉓ 出 願 人 エフ・ホフマン・ラ・ スイス国シーエイチ-4002バーゼル・グレンツァーヘルス  
ロシュ・ウント・コン トラツセ 124-184

パニー・アクチエンゲ

ゼルシャフト

㉔ 代 理 人 弁理士 小田島 平吉

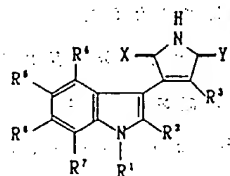
最終頁に続く

1、発明の名称

ビロール類

2、特許請求の範囲

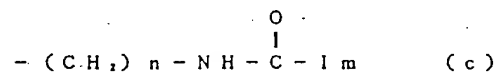
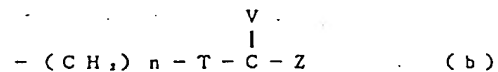
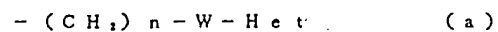
1、一般式



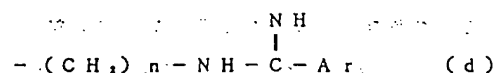
式中、

R<sup>1</sup> は水素、アルキル、アリール、アラルキ  
ル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、  
ハロアルキル、アミノアルキル、モノアルキル  
アミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、  
トリアルキルアミノアルキル、アミノアルキル  
アミノアルキル、アジドアルキル、アシルアミ  
ノアルキル、アシルチオアルキル、アルキルス  
ルホニルアミノアルキル、アリールスルホニル  
アミノアルキル、メルカプトアルキル、アルキ

ルチオアルキル、アルキルスルフィニルアルキ  
ル、アルキルスルホニルアルキル、アルキルス  
ルホニルオキシアルキル、アルキルカルボニル  
オキシアルキル、シアノアルキル、アミジノアル  
キル、イソチオシアナトアルキル、グルコピ  
ラニシル、カルボキシアルキル、アルコキシカ  
ルボニルアルキル、アミノカルボニルアルキル、  
ヒドロキシアルキルチオアルキル、メルカプト  
アルキルチオアルキル、アリールチオアルキル  
またはカルボキシアルキルチオアルキルまたは  
式



または、



の基を意味し、式中、



1

2

3

4

5

6

Hetは複素環式基を意味し、

WはNH、Sまたは結合を意味し、

TはNHまたはSを意味し、

VはO、S、NH、NNO<sub>2</sub>、NCNまたはCHNO<sub>2</sub>を意味し、

Zはアルキルチオ、アミノ、モノアルキルアミノまたはジアルキルアミノを意味し、

Imはイミダゾリルを意味し、

Arはアリールを意味し、そして

nは2~6を意味し、

R<sup>1</sup>は水素、アルキル、アラルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルキルスルホニルアミノアルキル、アリールスルホニルアミノアルキル、メルカプトアルキル、アルキルチオアルキル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アミノカルボニルアルキル、アルキルチオまたはアルキルスルフィニルを意味し、

てYがOを意味するとき、R<sup>1</sup>は水素と異なる意味を有する、

のピロール類ならびに式Iの酸性化合物と塩基との製薬学的に許容されうる塩類および式Iの塩基性化合物と酸との製薬学的に許容されうる塩類。

2、R<sup>1</sup>は水素、アルキル、アラルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アジドアルキル、アシルアミノアルキル、アルキルスルホニルアミノアルキル、アリールスルホニルアミノアルキル、メルカプトアルキル、アルキルチオアルキル、グルコピラノシル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アミノカルボニルアルキル、ヒドロキシアルキルチオアルキル、メルカプトアルキルチオアルキル、アリールチオアルキルまたはカルボキシアルキルチオアルキルを意味する、特許請求の範囲第1項記載の化合物。

3、R<sup>1</sup>はアルキルまたはアミノアルキルを意味する、特許請求の範囲第1項記載の化合物。

R<sup>2</sup>は複素環式または複素環式芳香族の基を意味し、

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、互いに独立に、水素、ハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ハロアルキル、ニトロ、アミノ、アシルアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、アルキルスルフィニルまたはアルキルスルホニルを意味し、そして

XおよびYの一方はOを意味し、そして他方はO、S、(H、OH)または(H、H)を意味し、

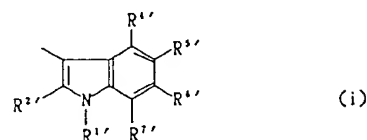
ただしR<sup>2</sup>が水素を意味し、R<sup>3</sup>が3-インドリルまたは6-ヒドロキシ-3-インドリルを意味し、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>の各々が水素を意味し、R<sup>4</sup>が水素またはヒドロキシを意味し、そしてXおよびYの両者がOを意味するとき、およびR<sup>2</sup>が水素を意味し、R<sup>3</sup>が3-インドリルを意味し、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>の各々が水素を意味し、Xが(H、H)を意味し、そして

4、R<sup>1</sup>はイソチオシアナトアルキルまたは式(b)の基を意味し、式中TはSを意味し、VはNHを意味し、そしてZはアミノを意味するか、あるいはTはNHを意味し、VはNHまたはNNO<sub>2</sub>を意味し、そしてZはアミノを意味する、特許請求の範囲第1項記載の化合物。

5、R<sup>2</sup>は水素を意味する、特許請求の範囲第1~4項のいずれかに記載の化合物。

6、R<sup>2</sup>は一置換フェニルを意味し、前記フェニルはハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ニトロ、アミノ、アルキルチオ、アルキルスルフィニルまたはアルキルスルホニルによって置換されている、特許請求の範囲第1~5項のいずれかに記載の化合物。

7、R<sup>2</sup>は、式



式中、R<sup>1'</sup>、R<sup>2'</sup>、R<sup>3'</sup>、R<sup>4'</sup>、R<sup>5'</sup>および

R<sup>1'</sup>は特許請求の範囲第1項において

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>7</sup>に与えた意味のいずれかを有する、

の基を意味する、特許請求の範囲第1～5項のいずれかに記載の化合物。

8、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>7</sup>の各々は水素を意味する、特許請求の範囲第1～7項のいずれかに記載の化合物。

9、R<sup>1</sup>はメチル、3-アミノプロピル、3-イソチオシアナトプロピルまたは式(b) (式中、TはSを意味し、VはNHを意味し、Zはアミノを意味し、そしてnは3であるか、あるいはTはNHを意味し、VはNHまたはNNO<sub>2</sub>を意味し、Zはアミノを意味し、そしてnは3である)の基を意味し、R<sup>2</sup>は水素を意味し、R<sup>3</sup>は一置換フェニル(前記フェニルの置換基は塩素、臭素、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、メチルスルフィニルまたはメチルスルホニルである)または式(i) (式中、R<sup>1'</sup>はメチルを意味し、そしてR<sup>2'</sup>、R<sup>4'</sup>、R<sup>5'</sup>およびR<sup>6'</sup>の

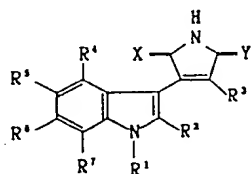
- [3-(2-ニトログアニジノ)プロピル]-3-インドリル]-1H-ピロール-2,5-ジオンおよび

3-[1-(3-イソチオシアナトプロピル)-3-インドリル]-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、から成る群より選択されるピロール。

11、特許請求の範囲第1～10項のいずれかに記載の化合物および治療的に不活性の担体物質を含有する、薬物、とくに抗炎症、免疫学、気管支肺または心臓血管の薬物。

### 3、発明の詳細な説明

本発明は、置換ピロール類に関する。さらに詳しくは、本発明は、一般式



式中、

各々は水素を意味し、そしてR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>7</sup>の各々は水素を意味する)の基を意味する、特許請求の範囲第1～8項のいずれかに記載の化合物。

10、次の化合物:

3-(2-クロロフェニル)-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、

3-(2-ニトロフェニル)-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、

3,4-ビス(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、

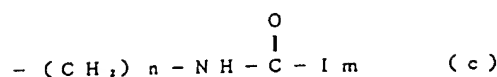
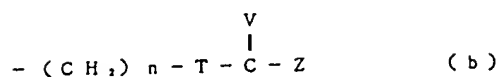
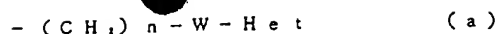
3-[1-(3-アミノプロピル)-3-インドリル]-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、

3-[1-[3-(アミジノチオ)プロピル]-3-インドリル]-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、

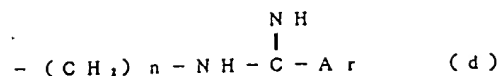
3-(1-メチル-3-インドリル)-4-[1

R<sup>1</sup>は水素、アルキル、アリール、アラルキル、アルコシアルキル、ヒドロシアルキル、ハロアルキル、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、トリアルキルアミノアルキル、アミノアルキルアミノアルキル、アジドアルキル、アシルアミノアルキル、アシルチオアルキル、アルキルスルホニルアミノアルキル、アリールスルホニルアミノアルキル、メルカプトアルキル、アルキルチオアルキル、アルキルスルフィニルアルキル、アルキルスルホニルアルキル、アルキルスルホニルオキシアルキル、アルキルカルボニルオキシアルキル、シアノアルキル、アミジノアルキル、イソチオシアナトアルキル、グルコピラニシル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アミノカルボニルアルキル、ヒドロキシアルキルチオアルキル、メルカプトアルキルチオアルキル、アリールチオアルキルまたはカルボキシアルキルチオアルキルまたは

式



または



の基を意味し、式中、

Hetは複素環の基を意味し、

WはNH、Sまたは結合を意味し、

TはNHまたはSを意味し、

VはO、S、NH、NNO<sub>2</sub>、NCNまたはCHNO<sub>2</sub>を意味し、

Zはアルキルチオ、アミノ、モノアルキルアミノまたはジアルキルアミノを意味し、

Imは1-イミダゾリルを意味し、

Arはアリールを意味し、そして

nは2~6を意味し、

R<sup>1</sup>は水素、アルキル、アラルキル、アルコ

キル、

ただしR<sup>2</sup>が水素を意味し、R<sup>3</sup>が3-インドリルまたは6-ヒドロキシー3-インドリルを意味し、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>の各々が水素を意味し、R<sup>7</sup>が水素またはヒドロキシを意味し、そしてXおよびYの両者がOを意味するとき、およびR<sup>8</sup>が水素を意味し、R<sup>9</sup>が3-インドリルを意味し、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>およびR<sup>13</sup>の各々が水素を意味し、Xが(H、H)を意味し、そしてYがOを意味するとき、R<sup>14</sup>は水素と異なる意味を有する、

の置換ピロール類ならびに式Iの酸性化合物と塩基との製薬学的に許容されうる塩類および式Iの塩基性化合物と酸との製薬学的に許容されうる塩類に、関する。

本発明の目的は、上に定義した化合物それら自体および治療学的に活性としての化合物；それらを製造する方法；前記化合物を含有する薬物およびこれらの薬物の製造；および、病気、ことに抗炎症、免疫学、気管支肺または心臓血管の疾患の

キシアルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アシルアミノアルキル、アルキルスルホニルアミノアルキル、アリアルスルホニルアミノアルキル、メチルカプトアルキル、アルキルチオアルキル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アミノカルボニルアルキル、アルキルチオまたはアルキルスルフィニルを意味し、

R<sup>1</sup>は炭素環式または複素環式芳香族の基を意味し、

R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、互いに独立に、水素、ハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アリアルオキシ、ハロアルキル、ニトロ、アミノ、アシルアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、アルキルスルフィニルまたはアルキルスルホニルを意味し、そして

XおよびYの一方はOを意味し、そして他方はO、S、(H、OH)または(H、H)を意味し、

抑制または予防における前記化合物の使用であ

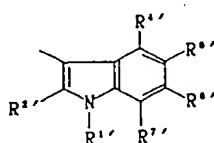
ここで使用するとき、用語「アルキル」は、単独であるいは組み合わせで、最高7個、好ましくは最高4個の個の炭素原子を有する、直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチルおよびペンチルを意味するアルコキシ基の例は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシおよびtert-ブトキシを意味する。ハロアルキル基は、1または2以上のハロゲン原子を有することができ、このような基の例はクロロメチルまたはトリフルオロメチルである。アシルアミノ、アシルアミノアルキルまたはアシルチアルキル基のアシル部分は最高7個、好ましくは最高4個の個の炭素原子を有するアルカン酸から誘導される（例えば、アセチル、プロピオニルまたはブチリル）か、あるいは芳香族カルボン酸から誘導される（例えば、ベンジル）。用語「アリール」は、単独であるいは組み合わせで、例えば、アリアルスルホニルア

ノアルキル、アリールチルキルまたはアラルキルで、置換もしくは非置換のフェニル基を意味し、前記置換フェニル基は、1または2個以上、好ましくは13個の置換基を有し、前記置換基の例はハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、ベンジルオキシ、アルコキシ、ハロアルキル、ニトロおよびシアノである。用語「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を意味する。

Hetによって定義される複素環の基は、飽和、部分的に不飽和または芳香族の5員または6員の複素環の基であることができ、前記基は融合環を有することができ、そして非置換であるか、あるいは1または2個以上の置換基で置換されることができ、ここで置換基はハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルキル、ニトロ、アミノ、アシルアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、アルキルスルフィニルおよびアルキルスルホニルから成る群より選択され、あるいは複素環の基が芳香族の窒素含有複素環の基であるとき、窒素原子はオキシド基を

4-メチルチオフェニル、4-メチルスルフィニルフェニル、4-メチルスルホニルフェニルおよび1-または2-ナフチルである。

R<sup>3</sup>が意味する複素環式芳香族基は、5員または6員の複素環の基であることができ、前記基は融合環を有することができ、そして非置換であるか、あるいは1または2個以上、好ましくは1~3個の置換基で置換されることができ、ここで置換基はハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルキル、ニトロ、アミノ、アシルアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、アルキルスルフィニルおよびアルキルスルホニルから成る群より選択され、あるいは複素環式芳香族基が3-インドリルであるとき、これは式



(i)

式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および

有することができ、このような複素環の基の例は、イミダゾリル、イミダゾリジニル、チアゾリジニル、ピリジルおよびピリミジニルである。

R<sup>3</sup>が意味する炭素環式芳香族基は、単環または多環の基、好ましくは単環または二環の基、すなわち、フェニルまたはナフチルであることができ、これらは非置換であるか、あるいは置換であることができ、1または2個以上の置換基で置換されることができ、ここで置換基はハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルキル、ニトロ、アミノ、アシルアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、アルキルスルフィニルおよびアルキルスルホニルから成る群より選択される。R<sup>3</sup>が意味する炭素環式芳香族基の例は、フェニル、2-、3-または4-クロロフェニル、3-プロモフェニル、2-または3-メチルフェニル、2,5-ジメチルフェニル、4-メトキシフェニル、2-または3-トリフルオロメチルフェニル、2-、3-または4-ニトロフェニル、3-または4-アミノフェニル、

R<sup>7</sup>は式IにおけるR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>に与えた意味のいずれかを有する、の基であることができる。

R<sup>3</sup>が意味する複素環式芳香族基の例は、次のとおりである：2-チエニル、3-チエニル、3-ベンゾチエニル、1-メチル-2-ピロリル、1-ベンズイミダゾリル、3-インドリル、1-メチル-3-インドリル、2-メチル-3-インドリル、1-メトキシメチル-3-インドリル、1-(1-メトキシエチル)-3-インドリル、1-(2-ヒドロキシプロピル)-3-インドリル、1-(4-ヒドロキシブチル)-3-インドリル、1-[1-(2-ヒドロキシエチルチオ)エチル]-3-インドリル、1-[1-(2-メルカプトエチルチオ)エチル]-3-インドリル、1-(1-フェニルチオエチル)-3-インドリル、1-[1-(カルボキシメチルチオ)エチル]-3-インドリルおよび1-ベンジル-3-インドリル。

上の式Iにおいて、R<sup>1</sup>は好ましくはアルキル、

アミノアルキル、イソチオシアナトアルキルまたは式(b)の基を意味し、式中TはSを意味し、VはNHを意味し、そしてZはアミノを意味するか、あるいはTはNHを意味し、VはNHまたは $\text{NNO}_2$ を意味し、そしてZはアミノを意味する。ことに好ましい実施態様において、 $\text{R}^1$ はメチル、3-アミノプロピルまたはちょうど述べた式(b)の基を意味し、式中nは3である。好ましくは、 $\text{R}^1$ は水素を意味する。 $\text{R}^1$ は好ましくは一置換フェニル(前記フェニルはハロゲン、ことに塩素または臭素、アルキル、ことにメチル、アルコキシ、ことにメトキシ、ハロアルキル、ことにトリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、アルキルチオ、ことにメルカプトチオ、アルキルスルフィニル、ことにメチルスルフィニル、またはアルキルスルホニル、ことにメチルスルホニルによって置換されている)、または上の式(i)〔式中、 $\text{R}^{1'}$ はメチル、メトキシメチル、1-メトキシエチル、2-ヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチル、1-(2-ヒドロキシエチルチオ)エチル、1-

び $\text{R}^{1'}$ の各々は水素を意味し、そして $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ および $\text{R}^{1'}$ の各々は水素を意味する)の基を意味する化合物である。

上の式Iのとくに好ましい化合物は、次のとおりである：

3-(2-クロロフェニル)-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、

3-(2-ニトロフェニル)-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、

3,4-ビス(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、

3-[1-(3-アミノプロピル)-3-インドリル]-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、

3-[1-[3-(アミノチオ)プロピル]-3-インドリル]-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、

3-(1-メチル-3-インドリル)-4-[1

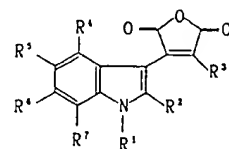
(2-メルカプトエチルチオ)エチル、1-フェニルチオエチルまたは1-(カルボキシメチルチオ)エチル、とくにメチルを意味し、そして $\text{R}^{1'}$ 、 $\text{R}^{2'}$ 、 $\text{R}^{3'}$ および $\text{R}^{1''}$ の各々は水素を意味し、そして $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ および $\text{R}^{1'}$ の各々は水素を意味する]の基を意味する。このましくは、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ および $\text{R}^{1'}$ の各々は水素を意味する。こうして、明らかなように、式Iのことに好ましい化合物は、 $\text{R}^1$ がメチル、3-アミノプロピル、3-イソチオシアナトプロピルまたは式(b)〔式中、TはSを意味し、VはNHを意味し、Zはアミノを意味し、そしてnは3であるか、あるいはTはNHを意味し、VはNHまたは $\text{NNO}_2$ を意味し、Zはアミノを意味し、そしてnは3である)の基を意味し、 $\text{R}^2$ が水素を意味し、 $\text{R}^3$ が一置換フェニル(前記フェニルはの置換基は塩素、臭素、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、メチルスルフィニルまたはメチルスルホニルである)または式(i)〔式中、 $\text{R}^{1'}$ はメチルを意味し、そして $\text{R}^{2'}$ 、 $\text{R}^{3'}$ 、 $\text{R}^{1''}$ およ

-[3-(2-ニトログアニジノ)プロピル]-3-インドリル]-1H-ピロール-2,5-ジオンおよび

3-[1-(3-イソチオシアナトプロピル)-3-インドリル]-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン。

式Iの化合物ならびに式Iの酸性化合物と塩基との製薬学的に許容されうる塩類および式Iの塩基性化合物と酸との製薬学的に許容されうる塩類は、本発明に従い次のようにして製造される：

(a) 式中XおよびYの両者がOを意味する式Iの化合物を製造するため、一般式



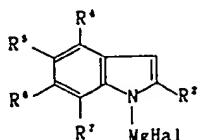
II

式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ および $\text{R}^7$ は上に記載した意味を有する、

の化合物を、アンモニアと圧力下に、あるいはへ

キサメチルジシラザンまたはメタノールと反応させるか、あるいは

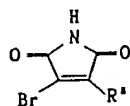
(b) 式中  $R^1$  が水素を意味し、そして式中 X および Y の両者が O を意味する式 I の化合物を製造するため、一般式



III

式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  および  $R^7$  は上に記載した意味を有し、そして Hal はハロゲンを意味する、

の化合物を、一般式



IV

式中、 $R^8$  は上の  $R^2$  と同一の意味を有するか、あるいは臭素を表す、

の化合物と反応させるか、あるいは

(c) 式中  $R^3$  が 1-ベンズイミダゾリルを意

(f) 式中 X および Y の一方が O を意味し、そして他方が (H、H) を意味する式 I の化合物を製造するため、式中 X および Y の一方が O を意味し、そして他方が (H、OH) を意味する式 I の化合物を接触的に水素化するか、あるいは

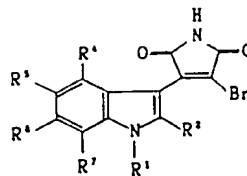
(g) 式中  $R^1$  がアルキル、アラルキル、アルコキシアルキルまたはヒドロキシアルキルを意味する式 I の化合物を製造するため、式中  $R^1$  が水素を意味する式 I の化合物を適当に N-置換し、そして

(h) 必要に応じて、得られた式 I の化合物中に存在する反応性置換基を官能的に変性し、そして

(i) また、必要に応じて、式 I の酸性化合物を塩基で製薬学的に許容されうる塩に転化するか、あるいは式 I の塩基性化合物を酸で製薬学的に許容されうる塩に転化する。

この方法の実施態様 (a) に従う式 I I の化合物とアンモニアとの圧力下の反応は、便利には、水性媒質（ことに 33% のアンモニア）を使用し

味し、そして X および Y の両者が O を意味する式 I の化合物を製造するため、一般式



V

式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  および  $R^7$  は上に記載した意味を有する、

の化合物を、ベンズイミダゾールのアルカリ金属誘導体と反応させるか、あるいは

(d) 式中 X および Y の一方が O を意味し、そして他方が S を意味する式 I の化合物を製造するため、式中 X および Y の両者が O を意味する式 I の化合物をイオウ化剤と反応させるか、あるいは

(e) 式中 X および Y の一方が O を意味し、そして他方が (H、OH) を意味する式 I の化合物を製造するため、式中 X および Y の両者が O を意味する式 I の化合物をコンプレックス (complex) 金属水素化物で還元するか、あるいは

て、そして水混和性不活性有機溶媒、例えば、ジメチルホルムアミド (DMF) などの存在下に実施する。この反応は、好ましくは、高温、例えば、約 100 ~ 150 °C の範囲の温度において実施する。一般に、この反応は約 0.1 ~ 5 時間実施する。

この方法の実施態様 (a) に、また、従う式 I I の化合物とヘキサメチルジシラザンおよびメタノールとの反応は、便利には、不活性有機溶媒、例えば、ハロゲン化炭化水素（例えば、クロロホルム、四塩化炭素またはクロロベンゼン）または芳香族炭化水素（例えば、ベンゼン、トルエンまたはキシレン）中で、高温（例えば、約 40 ~ 110 °C の温度）において実施する。

この方法の実施態様 (b) に従う式 I I I の化合物と式 I V の化合物との反応は、グリニャール反応についてそれ自体既知の方法において、例えば、不活性有機溶媒、例えば、上に引用した芳香族炭化水素の 1 つ中において、そして約室温ないし反応混合物の還流温度の温度において実施する



ことができる。一般に、この室温は数時間（例えば、18時間ないし数日（例えば、5日）間実施する。式I I Iの化合物は、便利にはその場で、インドールまたは適当に置換されたインドールおよび適当なハロゲン化アルカリマグネシウム、例えば、臭化またはヨウ化アルカリマグネシウムから既知の方法において調製される。式I I Iの化合物中の記号H a lは、好ましくは、臭素またはヨウ素を意味する。式I I Iの化合物を式中R<sup>1</sup>が臭素を意味する式I Vの化合物と反応させるとき、対称的に置換された式Iの化合物、すなわち、R<sup>1</sup>が上の式(i)の基を意味し、式中R<sup>1'</sup>、R<sup>2'</sup>、R<sup>3'</sup>、R<sup>4'</sup>およびR<sup>5'</sup>が、それぞれ、式I I Iの化合物におけるR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>と同一の意味を有する化合物が得られる。

この方法の実施態様(c)に従う、式Vの化合物とベンズイミダゾールのアルカリ金属誘導体との反応は慣用の手順を用いて実施できる。この反応は不活性有機溶媒、例えば、DMF中で実施す

中で、高温、ことに反応混合物の還流温度において実施する。

この方法の実施態様(e)に従う還元は、それ自体既知の方法で実施することができる。水素化アルカリ金属アルミニウム、例えば、水素化リチウムアルミニウムを、好ましくは、コンプレックス金属水素化物として使用するが、他の水素化物、例えば、水素化ジイソブチルアルミニウムおよびナトリウムジヒドロビス(2-メトキシエトキシ)アルミネートを、また、使用できる。この還元を実施できる適当な不活性有機溶媒は、脂肪族および脂環族のエーテル、例えば、ジエチルエーテルまたはテトラヒドロフラン(THF)および炭化水素、例えば、ヘキサン、ベンゼンおよびトルエンを包含する。便利には、この還元はほぼ室温において実施する。

この方法の実施態様(f)に従う接触水素化を実施するとき、便利な手順を使用できる。こうして、接触水素化は貴金属触媒、例えば、パラジウムまたは白金触媒、例えば、パラジウム/炭素

る。この反応を実施する温度は臨界的ではない。高温（例えば、約45~95℃）は好ましい。アルカリ金属、好ましくはナトリウム、の誘導体、好ましくはその場で、ベンズイミダゾールを適当なアルカリ金属の塩基、例えば、アルカリ金属水素化物（例えば、水素化ナトリウム）で処理することによって調製する。

この方法の実施態様(d)のイオウ化は、便利には、五硫化リン、ラウエッソン(Lawesson)薬[2,4-ビス(4-メトキシフェニル)-1,2-ジチオキソ-1,3,2,4-ジチアホスフェタン; Bull. Soc. Chim. Belg. 87(1978)229-238]またはデイヴィー(Davy)試薬[2,4-ビス(メチルチオ)-1,3,2,4-ジチアホスフェタン; Sulfur Lett. 1983, 1, 167]を使用して実施される。この反応は便利には、不活性有機溶媒、例えば、脂環族エーテル（例えば、ジメトキシエタン）またはハロゲン化されていることができる芳香族炭化水素（例えば、ベンゼン、トルエンまたはクロロベンゼン）

(Pd/C)および不活性有機溶媒、例えば、アルコール（例えば、メタノールまたはエタノール）の存在下に実施する。この接触水素化は、便利には、ほぼ室温において大気圧下に実施する。

この方法の実施態様(g)に従う、式中R<sup>1</sup>が水素を意味する式Iの化合物のN-置換は、インドール類のN-置換について既知の方法に従って実施できる。例えば、ヒドロキシアシル基R<sup>1</sup>は、式中R<sup>1</sup>が水素を意味する式Iの化合物の中に、まず、前記化合物をアルカリ金属誘導体（例えば、ナトリウム誘導体）に、例えばアルカリ金属水素化物を使用して、転化し、次でこの誘導体をヒドロキシアシル基生成剤（例えば、アルキレンオキシド、例えば、プロピレノキシド）で処理することによって、導入することができる。再び、例えば、アルコキシアシル基R<sup>1</sup>は、式中R<sup>1</sup>が水素を意味する式Iの化合物を、適当なアルデヒドで酸（例えば、p-トルエンスルホン酸）の存在下に高温において処理することによって導入することができる。さらに、

えば、式中R'が水素を意味する式Iの化合物は、ハロゲン化アルキルまたはハロゲン化アラルキルと塩基の存在下に反応させて、式中R'がアルキルまたはアラルキルを意味する式Iの化合物を生成することができる。

式Iの化合物中に存在する反応性置換基は、必要に応じて、この方法の実施態様(h)に従い官能的に変性することができる。変性のすべては、それ自体既知の方法によって実施できる。例えば、ニトロ基はアミノ基に還元し、次いでこのアミノ基を適当にアルキル化またはアシル化することができる。同様に、アミノアルキル基は適当にアルキル化、アシル化またはスルホン化することができる。再び、例えば、アルキルチオまたはアルキルチオアルキル基を、それぞれ、アルキルスルフィニルまたはアルキルスルフィニルアルキル基に酸化し、そして後者をさらに、それぞれ、アルキルスルホニルまたはアルキルスルホニルアルキル基に酸化することができる。アルコキシカルボニル基はカルボキシアルキル基に酸化し、そして

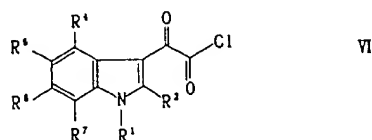
用して、式中TがNHを意味し、Vが $\text{NNO}_2$ を意味し、そしてZがアミノを意味する、上の式(b)の基に転化することができ、(iii)ジアルキルN-シアノジチオイミノカーボネートを使用して、TがNHを意味し、VがNCNを意味し、そしてZがアルキルチオを意味する、上の式(b)の基に転化することができ、あるいは(iv)1,1-ビス(アルキルチオ)-2-ニトロエチレンを使用して、TがNHを意味し、Vが $\text{CHNO}_2$ を意味し、そしてZがアルキルチオを意味する、上の式(b)の基に転化することができる。なおさらに、例えば、アルキル部分中に2~6個の炭素原子を有するアミノアルキル基は、1,1'-カルボニルジイミダゾールとの反応によって上の式(c)の基に転化することができ、あるいは適当なベンズイデートとの反応によって上の式(d)の基に転化することができる。式中TがNHを意味し、VがNCNまたは $\text{CHNO}_2$ を意味し、そしてZがアルキルチオを意味する、式(b)の基を、式中Zがアミノまたはモノアルキ

ルアミノまたはジアルキルアミノ基を意味する式(b)の対応する基に転化することは、それぞれ、アンモニアまたはモノアルキルアミンまたはジアルキルアミンによって実施することができる。イソチオシアナトアルキル基は、TがNHを意味し、VがSを意味し、そしてZがアミノを意味する、式(b)の基にアンモニアの処理によって転化することができる。アルキルカルボニルオキシアルキル基はヒドロキシアルキル基に転化することができ、そして後者は既知の方法でハロアルキル基またはアルキルスルホニルオキシアルキル基に転化することができる。ヒドロキシアルキル基は、また、トリフルオロメタンスルホン酸無水物で処理し、次いで適当なジアミノアルカンと反応させることによって、アミノアルキルアミノアルキル基に転化することができる。アルキル部分中の2~6個の炭素原子を有するヒドロキシアルキル基は、まずトリフルオロメタンスルホン酸無水物で処理し、次いで適当な複素環式化合物(例えば、ビリジン)で処理して、式中Wが結合を意味する、

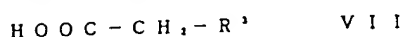
式(a)の基を得ることができる。アルキルスルホニルオキシアルキル基は、ある数の転化に付すことができ、例えば、それぞれ、モノアルキルアミン、ジアルキルアミンまたはトリアルキルアミンによってモノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキルまたはトリアルキルアミノアルキル基に転化することができ、アルカリ金属シア化物を使用してシアノアルキル基に転化することができ、アルカリ金属アルカンチオラートをを使用してアルキルチオアルキルに転化することができ、あるいはアルカリ金属チオアクリレートを使用してアシルチオアルキル基に転化することができる。アルキルスルホニルオキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)基は、また、チオ尿素によって、式中TがSを意味し、VがNHを意味し、そしてZがアミノを意味する、上の式(B)の基に転化することができる。アンモニアによるシアノアルキル基のアミジノアルキル基への転化は、水性アンモニアによるアシルチオアルキル基のメルカプトアルキル基への転化ならびに加水分解によるベン

当な塩は、無機酸、例えば、塩化水素、臭化水素、リン酸塩または硫酸塩からのみならず、かつまた有機酸、例えば、酢酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩またはp-トルエンスルホン酸塩から誘導することができる。

式I I の出発物質は、一般式



の化合物を、一般式



式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>および

R<sup>7</sup>は上に記載した意味を有する、

の化合物と反応させ、そして、必要に応じて、得られる式I I の化合物中に存在する反応性置換基を、式Iの化合物中に存在する反応性置換基の官能的変更に関連して前述したのと同ーの方法で、官能的に変更することによって調製することがで

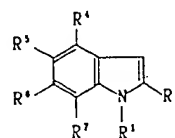
ジルオキシ置換アリール基のヒドロキシ置換アリール基の転化を、実施できる置換基の変更のそれ以上の例として述べることができる。さらに、式(c)の基は、式中TがNHを意味し、VがOを意味し、そしてZがアミノを意味する、式(b)の基に、アルコール性アンモニアを使用して転化することができる。理解されるように、以上の変更は例示であり、そして当業者の範囲内の他の変更も可能である。

この方法の実施態様(i)に従う、式Iの酸性化合物の製薬学的に許容されうる塩への転化は、それ自体既知の方法において適当な塩基で処理することによって実施できる。適当な塩は、無機塩基、例えば、ナトリウム、カリウムまたはカルシウムの塩からのみならず、かつまた有機塩基、例えば、エチレンジアミン、モノエタオールアミン、またはジエタノールアミンから誘導することができる。式Iの塩基性化合物の製薬学的に許容されうる塩への転化は、それ自体既知の方法において適当な酸で処理することによって実施できる。適

きる。

式V I の化合物と式V I I の化合物との反応は、好ましくは、酸結合剤、便利には第3アミン、例えば、トリアルキルアミン(例えば、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミン)の存在下に、不活性有機溶媒、例えば、ハロゲン化脂肪族炭化水素中で実施する。

式V I の化合物は、一般式



式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は上に記載した意味を有する、

を塩化オキサリルと、便利には不活性有機溶媒、例えば、ハロゲン化脂肪族炭化水素中で、約0℃〜前記溶媒の還流温度の温度において反応させることによって調製できる。得られる式V I の化合物は、その場で式V I I の化合物と反応させることができるか、あるいは式V I I との反応の前

に単離および精製することになる。

前述のように、式 I I I の化合物は、便利には、インドールまたは適当に置換されたインドール、すなわち、式中  $R^1$  が水素を意味する式 V I I I の化合物、および適当なアルキルマグネシウムハライド、例えば、臭化またはヨウ化メチルマグネシウムから、既知の方法において、例えば、不活性有機溶媒、例えば、芳香族炭化水素中の式 V I I I の化合物の溶液を、アルキルマグネシウムハライドのエーテル性溶液をほぼ室温において処理することによって、調製される。

式中  $R^2$  が前の  $R^1$  と同一の意味を有する式 V I の化合物は、一般式



式中、 $R^2$  は上に記載した意味を有する、の化合物を臭素化することによって調製できる。  
式 V の化合物〔または式中  $R^2$  が上の式 (I) の基である式 I V の化合物〕は、上の式 I I I の

ゆえエイズ (A I D S) の処置において有用である。それらは、また、平滑筋の収縮を抑制し、それゆえ心臓血管および気管支肺の疾患に対して使用できる。さらに、それらは、また、喘息の治療に有用である。

タンパク質キナーゼ C を阻害する本発明の化合物の活性は、生体外アッセイ系、例えば、B B R C、19 (1979) 1218 に記載される系によって決定することができる。

下表における  $I C_{50}$  は、ヒストン中への [ $^{32}P$ ] A T P からの  $^{32}P$  のタンパク質キナーゼ誘発組み込みを 50% だけ減少する、試験化合物の濃度を表す。

表

化合物	$I C_{50}$
3-[1-(カルバモイルエチル)-3-インドリル]-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン	0.5 $\mu M$

化合物をジプロモレイミド、すなわち、式中  $R^2$  が臭素である式 I V の化合物と反応させることによって調製できる。

式 I X の化合物の臭素化は、便利には、元素状臭素を使用して、不活性有機溶媒、例えば、脂肪族エーテルの存在下を実施できる。臭素化は、好ましくは、高温、例えば、溶媒を使用しないとき 100~120℃において、そして溶媒を使用するとき、混合物の還流温度において実施する。

式 I I I の化合物とジプロモレイミドとの反応は、この方法の実施態様 (b) に関連して前述した方法に類似する方法で実施できる。

式 I のピロール類およびそれらの製薬学的に許容されうる塩類は、タンパク質キナーゼの阻害剤である；それらは細胞のプロセス、例えば、細胞の増殖を阻害し、そして病気、例えば、炎症の疾患、例えば、関節炎、免疫の病気の抑制または予防において、器官の移植体に関連して、そしてまた腫瘍学において使用できる。それらは、ヒト免疫欠損ウイルスによる細胞の感染を阻止し、それ

3-(5-アミノ-1-メチル-3-インドリル)-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン	0.6 $\mu M$
3-(1-メチル-3-インドリル)-4-(3-メチルフェニル)-1H-ピロール-2,5-ジオン	1.0 $\mu M$
3-[1-[3-(アミノメチルチオ)プロピル]-3-インドリル]-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン	0.010 $\mu M$
3-(1-メチル-3-インドリル)-4-[1-[3-(2-ニトログアニジン)プロピル]-3-インドリル]-1H-ピロ	

ール-2, 5-ジオン	0.025 $\mu$ M
3-[1-(3-イソチオシアナ トプロピル)-3-インドリル]	
-4-(1-メチル-3-インド リル)-1H-ピロール-2, 5- ジオン	0.008 $\mu$ M

式1のピロール類およびそれらの前述の塩類は、薬物として、例えば、経口的に投与できる製薬学的調製物の形態で、例えば、錠剤、被覆した錠剤、糖剤、硬質または軟質のゼラチンカプセル剤、溶液、乳濁液または懸濁液の形態で使用できる。それらは、また、直腸に（例えば、座薬の形態で）あるいは非経口的に（例えば、注射溶液の形態で）投与できる。

製薬学的調製物を調製するため、これらの化合物は治療学的に不活性な、無機または有機の担体と配合することができる。ラクトース、トウモロコシ澱粉またはそれらの誘導体、タルク、ステア

管支肺および心臓血管の疾患の抑制または予防に使用できる。投与量は広い限界内で変化することができ、そして、もちろん、特定の場合の各々においてこの要求に対して調節されるであろう。一般に、大人への経口的投与の場合において、1日の投与量は約5～500mgの1日の投与量は適当であろうが、上限は、これが便利であることが分かったとき、越えることができる。1日の投与量は単一の投与で、あるいは分割した投与で投与することができる。

次の実施例は本発明を例示する。

#### 実施例1

0.4gの3-(1-メチル-3-インドリル)-4-(1-メチル-5-ニトロ-3-インドリル)フラン-2,5-ジオンを、3mlのDMFおよび20mlの33%の水性アンモニアで処理し、そして140℃に3.5時間次いでした。冷却した混合物をろ過し、残留物を水で洗浄し、そして乾燥するお、0.29gの3-(1-メチル-3-インドリル)-4-(1-メチル-5-ニトロ-

リン酸またはその誘導体を、錠剤、被覆した錠剤、糖剤および硬質ゼラチンカプセル剤のための担体として使用できる。軟質ゼラチンカプセル剤のための適当な担体は、植物性油、ワックス、脂肪、半固体または液状のポリオールである。しかしながら、活性物質の性質に依存して、一般に、軟質ゼラチンカプセル剤の場合において担体を必要としない。溶液またはシロップ剤の調製のために適当な担体は、水、ポリオール、サッカロース、糖化糖およびグルコースである。注射溶液のために適当な担体は、天然油、硬化油、ワックス、脂肪および半固体のポリオールである。

製薬学的調製物は、また、防腐剤、可溶化剤、安定剤、乳化剤、甘味剤、着色剤、香味剤、浸透圧変更塩類、緩衝剤、被覆剤または酸化防止剤を含有することができる。それらは、また、なお他の製薬学的に価値ある物質を含有することができる。

前述のように、式1のピロール類およびそれらの前述の塩類は、病氣、ことに炎症、免疫学、

3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点282-284℃、が得られた。

フランジオン出発物質は次のようにして調製した：

20mlのジクロロメタン中の0.7gの1-メチル-5-ニトロインドール-3-グリオキシルクロライドを、0.85mlのトリエチルアミンおよび0.5gの1-メチルインドール-3-イル酢酸で処理した。この混合物を室温で16時間攪拌し、次いで濃縮した。残留物をシリカゲルのフロマトグラフィーにかけ、石油エーテル中の5%の酢酸エチルで溶離すると、0.43gのフランジオン、融点220-221℃、が得られた。

#### 実施例2

56mgの3-(1-メチル-3-インドリル)-4-(1-ナフチル)フラン-2,5-ジオンを、5mlのDMFおよび5mlの33%の水性アンモニアで処理し、そしてこの混合物を120℃に5時間加熱した。形成した沈殿をろ過し、水洗浄し、そして乾燥すると、3-(1-メチル-

3-インドリル)-4-(1-ナフチル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点258-260℃、が得られた。

フランジオン出発物質は次のようにして調製した：

30mlのジクロロメタン中の1.1gの1-メチルインドール-3-グリオキシクロライドに30mlのトリエチルアミンを添加し、次いで20mlのジクロロメタン中の0.93gの1-ナフチル酢酸の溶液を添加した。16時間撹拌した後、この混合物を濃縮し、そして残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、ジクロロメタンで溶離すると、フランジオン、融点217-219℃、が得られた。

#### 実施例3

0.30gの3-(1-メチル-3-インドリル)-4-(3-メチルフェニル)フラン-2,5-ジオンを、8mlのDMFおよび60mlの33%の水性アンモニアで処理し、150℃に5時間加熱し、次いで冷却した。形成した沈殿をろ過し、水

の33%の水性アンモニアで処理し、そしてこの混合物を140℃に5時間加熱した。冷却した混合物をろ過し、そして残留物を水で洗浄し、そして乾燥した。固体をシリカゲルで精製し、そして石油エーテル中の50%の酢酸エチルで溶離すると、20mgの3-(1-ベンゾチオフェン-3-イル)-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点250-255℃、が得られた。

フランジオン出発物質は次のようにして調製した：

20mlのジクロロメタン中の1.0gの1-メチルインドール-3-グリオキシクロライドを、1.6mlのトリエチルアミンおよびジクロロメタン中の1-ベンゾチオフェン-3-イル酢酸の溶液で処理した。室温において16時間放置した後、この混合物を濃縮し、そして残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、ヘキサン中の50%の酢酸エチルで溶離すると、0.33gのフランジオン、融点165℃、が得られた。

で洗浄し、そして乾燥すると、162mgの3-(1-メチル-3-インドリル)-4-(3-メチルフェニル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点243℃、が得られた。

フランジオン出発物質は次のようにして調製した：

30mlのジクロロメタン中の1.5gの1-メチルインドール-3-グリオキシクロライドを、2.17mlのトリエチルアミンおよび1.02gの3-メチルフェニル酢酸で処理した。この混合物を室温に加熱し、そして一夜撹拌した。シリカを添加し、そして溶媒を蒸発させた。シリカおよび吸着された生成物をシリカゲルで精製し、石油エーテル中の20%の酢酸エチルで溶離すると、307mgのフランジオン、融点158-160℃、が得られた。

#### 実施例4

160mgの3-(1-ベンゾチオフェン-3-イル)-4-(1-メチル-3-インドリル)フラン-2,5-ジオンを2mlのDMFおよび20ml

#### 実施例5

0.28gの3-(1-メチル-3-インドリル)-4-(3-チエニル)フラン-2,5-ジオンを、10mlのDMFおよび40mlの33%の水性アンモニアで処理した。この混合物を140℃に4時間加熱した。冷却した溶液を150mlの水中に注ぎ、そして得られる沈殿をろ過し、そして乾燥すると、0.15gの3-(1-メチル-3-インドリル)-4-(3-チエニル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点211-212℃、が得られた。

フランジオン出発物質は次のようにして調製した：

10mlのジクロロメタン中の1.1gの1-メチルインドール-3-グリオキシクロライドを、1.65mlのトリエチルアミンおよびジクロロメタン中の0.71gの3-チオフェン酢酸で処理した。室温において2時間撹拌した後、この混合物を濃縮し、そして残留物をシリカゲルで精製し、ジクロロメタンで溶離すると、0.42gのフラン

ジョン、融点162-164℃、が得られた。

#### 実施例6

0.17gの3-(5-アミノ-1-メチル-3-インドリル)-4-(1-メチル-3-インドリル)フラン-2,5-ジオンを、4mlのDMFおよび20mlの33%の水性アンモニアで処理し、そしてこの混合物を140℃に5時間加熱した。冷却した溶液をろ過し、そして残留物を水で洗浄すると、0.08gの3-(5-アミノ-1-メチル-3-インドリル)-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点254-256℃、が得られた。

フランジオン出発物質は次のようにして調製した：

50mlのTHF中の0.5gの3-(1-メチル-3-インドリル)-4-(1-メチル-5-ニトロ-3-インドリル)フラン-2,5-ジオンを、0.2gの10%Pd/Cの存在下に23時間水素化した。この混合物をろ過し、そして溶媒を蒸発させると、0.17gのフランジオン、融点1

2,5-ジオン、融点284-287℃、が得られた。

フランジオン出発物質は次のようにして調製した：

100mlのジクロロメタン中の1.5gの5-メトキシ-1-メチルインドール-3-グリオキシルクロライドを、10.8mlのトリエチルアミンで処理し、次いで5.86gの1-メチルインドール-3-イル酢酸で処理した。16時間後、この混合物を濃縮し、そして残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、ジクロロメタン中の1%のメタノールで溶離した。

0.10gの得られた3-(5-メトキシ-1-メチル-3-インドリル)-4-(1-メチル-3-インドリル)フラン-2,5-ジオンを、3mlのピリジンおよび0.40gのピリジン塩酸塩で処理し、そしてこの混合物を220℃に3時間加熱した。この混合物をジクロロメタンと水との間に分配し、そして有機相を水で洗浄し、次いで0.5モルの塩酸で洗浄した。有機相を乾燥し、そし

30-134℃、が得られた。

#### 実施例7

0.050gの実施例6の生成物を、10mlの酢酸無水物で室温において1時間処理した。過剰の酢酸無水物を蒸発させると、0.039gの3-(5-アセトアミド-1-メチル-3-インドリル)-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点276-279℃、が得られた。

#### 実施例8

0.058gの3-(5-ヒドロキシ-1-メチル-3-インドリル)-4-(1-メチル-3-インドリル)フラン-2,5-ジオンを、1.5mlのDMFおよび20mlの33%の水性アンモニアで処理し、そしてこの混合物を140℃に5時間加熱した。溶媒を冷却した溶液から円し、そして残留物を水で粉砕した。得られる固体をろ過し、そして乾燥すると、0.018gの3-(5-ヒドロキシ-1-メチル-3-インドリル)-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール

を濃縮した。残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、ジクロロメタン中の1%のメタノールで溶離した。0.058gのフランジオン、融点128-132℃、が得られた。

#### 実施例9

6mlのDMFおよび50mlの33%の水性アンモニア中の800mgの3-(1-メチル-3-インドリル)-4-(1-メチル-3-インドリル)フラン-2,5-ジオンの溶液を、130℃に3時間加熱した。沈澱をろ過し、そして乾燥すると400mgの3-(1-メチル-3-インドリル)-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点248-250℃、が得られた。

フランジオン出発物質は次のようにして調製した：

120mlのジクロロメタンおよび8.0mlのトリエチルアミン中の6.4gの1-メチルインドール-3-グリオキシルクロライドに、4.0gの1-メチルピロール-2-酢酸を窒素雰囲気下に逐

加した。16時間攪拌した後、溶媒を蒸発させた。残留物をシリカゲルで精製し、酢酸エチル/石油エーテル(1:2)で溶離すると、800mgのフランジオン、融点163-165℃、が得られた。

#### 実施例10

1.4mlのアセトアルデヒドジメチルアセターおよび10mgのp-トルエンスルホン酸を、40mlのクロロホルム中の250mgの3,4-ビス(3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオンの溶液に添加した。得られた混合物を窒素下に18時間還流加熱した。得られた溶液を蒸発させ、そして残留物をシリカゲルで精製し、酢酸エチル/石油エーテル(1:2)で溶離した。クロロホルム/ヘキサンから再結晶化すると、165mgの3,4-ビス[1-(1-メトキシエチル)-3-インドリル]-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点222-224℃、が得られた。

#### 実施例11

220mgのチオフェノールおよび1滴の濃塩酸を、40mlのジクロロメタン中の150mgの実施例10の3,4-ビス(3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点311-313℃、が得られた。

#### 実施例13

ジエチルエーテル中のLiAlH<sub>4</sub>の1モルの溶液の20mlを、140モルのTHF中の1.0gの3,4-ビス(3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオンの溶液に添加した。この混合物を18時間窒素下に攪拌した。この混合物を0℃に冷却し、50mlの水で急冷し、次いで2モルの塩酸でpH2に酸性化し、そして酢酸エチルで抽出した。有機抽出液を飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥し、そして蒸発させた。残留物をシリカゲルで精製し、ジクロロメタン中の5-10%のメタノールで溶離した。溶離した第1生成物を酢酸エチル/ヘキサンで粉砕すると、175mgの3,4-ビス(3-インドリル)-3-ピロリン-2-オン、融点290-293℃(分解)、が得られた。溶離した第2生成物を酢酸エチル/クロロホルムから結晶化すると、490mgの5-ヒドロキシ-3,4-ビス(3-インドリル)-

例10の生成物の溶液に添加した。この溶液を窒素下に2時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、そして残留物をジエチルエーテル/ヘキサンから再結晶化すると、190mgの3,4-ビス[1-(1-フェニルチオエチル)-3-インドリル]-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点102-105℃、が得られた。

#### 実施例12

75mlのベンゼン中の4.12gの2-メチルインドールの溶液に、ジエチルエーテル中のヨウ化メチルマグネシウムの3モルの溶液で処理し、そして得られる溶液を窒素下に0.5時間攪拌した。2.0gのジプロモマレイミドを添加し、そしてこの混合物を14時間還流加熱した。冷却した混合物を蒸発させ、200mlのジクロロメタン中に前記し、100mlの2モルの塩酸で酸性化した。有機層を分離し、100mlの水で洗浄し、乾燥し、そして蒸発させた。残留物をジクロロメタンで粉砕し、そして得られた固体をアセトン、水から再結晶化すると、1.1gの3,4-ビス(2-メチル-3-

3-ピロリン-2-オン、融点250℃以上(分解)、が得られた。

ピロールジオン出発物質は、次のようにして調製した:

240mlのベンゼン中の18.72gのインドールの溶液を、ジエチルエーテル中のヨウ化メチルマグネシウムの3モルの溶液の48mlで処理し、そして窒素下に0.5時間攪拌した。10.2gのジプロモマレイミドを添加し、そしてこの混合物を65時間還流加熱し、冷却し、次いで蒸発させた。残留物をジクロロメタンと2モルの塩酸との間に分配し、そして不溶性物質をろ過した。ジクロロメタン抽出液を分離し、乾燥し、そして溶媒を蒸発させた。生成物をシリカゲルで精製し、酢酸エチル/石油エーテルで溶離すると、メタノール/水からの沈殿後、6.0gのピロールジオン、融点252-253℃、が得られた。

#### 実施例14

820mgのロウエッソン(Lowesson)試薬を、50mgのジメトキシエタン中の330mgの3,4-



ービス(3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオンの溶液に添加し、そしてこの混合物を1時間還流加熱した。次いで、410mgのロウエッソン試薬を添加し、そしてこの混合物をさらに1時間還流加熱した。溶媒を蒸発させ、そして残留物をシリカゲルで精製し、酢酸エチル/ヘキサン(1:4)で溶離した。ジエチルエーテル/ヘキサンから再結晶化すると、30mgの5-チオキノ-3,4-ビス(3-インドリル)-3-ピロリン-2-オン、融点254-257℃、が得られた。

#### 実施例15

鉱油中の水素化ナトリウムの60%の懸濁液の260mlを、10mlのDMF中の250mgのベンズイミダゾールの溶液に添加し、そしてこの混合物を窒素下に0.5時間攪拌した。582mgの3-プロモ-4-(3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオンを添加し、そしてこの混合物を50℃に18時間加熱した。10mlのDMF中の767mgのベンズイミダゾールおよび260

石油エーテルから再結晶化後、1.8gの所望の物質、融点204-205℃、が得られた。

#### 実施例16

12mlのDMFおよび50mlの33%の水性アンモニア中の3-(1-メチル-3-インドリル)-4-[1-メチル-2-(メチルチオ)-3-インドリル]フラン-2,5-ジオンの溶液を、130℃に2時間加熱した。生成物をろ過し、乾燥すると、675mgの3-(1-メチル-3-インドリル)-4-[1-メチル-2-(メチルチオ)-3-インドリル]-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点281-283℃、が得られた。

フランジオン出発物質は、次のようにして調製した：

1.40gのオキサリクロライドを、45mlのジクロロメタン中の1.77gの1-メチル-2-メチルチオインドールの溶液に0℃において添加した。この溶液を室温に加熱し、そして溶媒を蒸発させた。ジクロロメタン中の生成物の溶液に、窒素下に、2.2gのトリエチルアミンおよび1.

mgの水素化ナトリウムの溶液を添加し、そしてこの混合物を90℃に18時間窒素下加熱した。溶媒を蒸発させ、そして残留物をジクロロメタンと2モルの塩酸との間に分配した。沈殿をシリカゲルで精製し、酢酸エチル/石油エーテルで溶離した。酢酸エチルから再結晶化すると、25mgの2-(1-ベンズイミダゾリル)-4-(3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点310-320℃、が得られた。

ピロールジオン出発物質は、次のようにして調製した：

25mlのベンゼン中の2.34gのインドールの溶液を、ジエチルエーテル中のヨウ化メチルマグネシウムの3モルの溶液の13.4mlで処理した。この溶液を窒素下0.5時間攪拌し、次いで75mlのベンゼン中の5.12gのジブロモマレイミドの溶液に添加した。この混合物を16時間攪拌し、蒸発させ、そして残留物をジクロロメタンと2モルの塩酸との間に分配した。沈殿をろ過し、そしてジエチルエーテルで粉砕すると、酢酸エチル/

89gの1-メチルインドール-3-イルそしてを添加した。18時間攪拌した後、溶媒を蒸発させた。残留物をシリカゲルで精製し、酢酸エチル/石油エーテルで溶離すると、ジクロロメタン/ヘキサンから再結晶化後、1.32gのフラン-2,5-ジオン、融点230-232℃、が得られた。

#### 実施例17

250mlのジクロロメタン中の500mgの実施例16の生成物の攪拌した溶液に、0℃において、270mgのm-クロロ安息香酸を添加した。この溶液を0℃で1時間攪拌し、次いで飽和重炭酸ナトリウム溶液および水で洗浄した。この溶液を乾燥した。残留物をメタノールで粉砕すると、50.5mgの3-(1-メチル-3-インドリル)-4-[1-メチル-2-(メチルスルフィニル)-3-インドリル]-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点300℃、が得られた。

#### 実施例18

50mlのベンゼン中の4.9gのインドールの溶液を、ジエチルエーテル中のヨウ化メチルマグネ

シウムの3モルの溶液の1.9 mlで、窒素下に15分間撹拌しかつ撹拌した。3.5 gの3-ブロモ-4-フェニル-1H-ピロール-2,5-ジオンを添加し、そしてこの混合物を18時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、残留物を250 mlのジクロロメタンおよび50 mlの2モルの塩酸中に溶解した。有機抽出液を水で洗浄し、乾燥し、そして蒸発させた。残留物をシリカゲルで精製し、酢酸エチル/石油エーテルで溶離した。ジクロロメタンで粉碎し、そしてメタノールから再結晶化すると、1.40 gの3-(3-インドリル)-4-フェニル-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点256℃、が得られた。

ピロールジオン出発物質は、次のようにして調製した：

5.0 gのフェニルスクシンイミドを100℃に加熱し、そして3.1 mlの臭素を滴々添加した。次いで、温度を120℃に15分間上昇させた。冷却後、25 mlの水を添加し、混合物を10分間撹拌した後、生成物をろ過した。エタノール/水

3-ブロモ-4-(5-メトキシ-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ピロリドン出発物質は、次のようにして調製した：

ジエチルエーテル中のメチルマグネシウムブロミドの3モルの溶液の4.0 mlを、窒素下に、25 mlのベンゼン中の2.00 gの5-メトキシ-インドールの溶液に添加した。得られる溶液を0.5時間撹拌した。0.87 gのジプロモマレイミドを添加した後、この混合物を24時間温度混合加熱した。冷却後、溶媒を蒸発させ、そして残留物をジクロロメタンと2モルの塩酸との間に分配した。有機相を水で洗浄し、乾燥し、そして蒸発させた。残留物をシリカゲルで精製し、ジクロロメタン中の5%のメタノール、ジクロロメタン中の2%のメタノールおよび酢酸エチル/石油エーテル(1:2)で溶離すると、100 mgのピロールジオン、融点225℃(分解)、が得られた。

#### 実施例20

ジエチルエーテル中のヨウ化メチルマグネシウムの3モルの溶液の1.4 mlを、窒素下に20 ml

から再結晶化すると、3.55 gの所望生成物、融点181℃、が得られた。

#### 実施例19

20 mlのベンゼン中の105 mgのインドールの懸濁液に、窒素下に、ジエチルエーテル中のメチルマグネシウムブロミドの3モルの溶液の0.6 mlを添加した。この混合物を0.5時間撹拌した。100 mgの3-ブロモ-4-(5-メトキシ-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオンを添加し、そしてこの混合物を5日間還流加熱した。冷却後、残留物をジクロロメタンと2モルの塩酸との間に分配した。有機抽出液を水で洗浄し、乾燥し、そして蒸発させた。残留物をシリカゲルで精製し、ジクロロメタン中の1%のメタノールで、次いで50%のメタノール/0.1%のトリフルオロ酢酸/水でスフェリソープ(Spherisorb)上において溶離すると、3 mgの3-(3-インドリル)-4-(5-メトキシ-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点280℃、が得られた。

のベンゼン中の360 mgのインドールの溶液に添加した。室温において10分間撹拌した後、300 mgの3-ブロモ-4-(4-ニトロフェニル)-1H-ピロール-2,5-ジオンを添加し、そして得られる混合物を4日間還流加熱した。冷却後、溶液を蒸発させ、そして残留物をジクロロメタンと2モルの塩酸との間に分配した。有機相を水で洗浄し、乾燥し、そして蒸発させた。本質的をシリカゲルで精製し、ハオバーシル(Hypersil)上でジクロロメタンおよびジクロロメタン中の1%のメタノールで、次いで20%のメタノール/水で溶離すると、3 mgの3-(3-インドリル)-4-(ニトロフェニル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点125℃(分解)、が得られた。

ピロールジオン出発物質は、次のようにして調製した：

150 mlのジエチルエーテル中の2.33 gのp-ニトロフェニルスクシンイミドの溶液に、1.2 mlの臭素を添加した。この溶液を4日間還流加

熟し、さらに1.2 mlの臭素を、第1日後および再び第2日後に、添加した。冷却後、この混合物を飽和チオ硫酸ナトリウム溶液で洗浄し、水で洗浄し、乾燥し、そして蒸発させた。残留物をシリカゲルで精製し、酢酸エチル/石油エーテルで溶離した。トルエンから再結晶化すると、350 mgのピロールジオン、融点165℃、が得られた。

#### 実施例 21

1 mlのDMFおよび2 mlの33%の水性アンモニア中の200 mgの3-[1-(3-アセトキシプロピル)-3-インドリル]-4-(1-メチル-3-インドリル)フラン-2,5-ジオンの溶液を100℃に2時間加熱し、50 mlの水を添加し、得られる固体をろ過し、乾燥し、そして酢酸エチルから再結晶化すると、85 mgの3-[1-(3-ヒドロキシプロピル)-3-インドリル]-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点185-187℃、が得られた。

フランジオン出発物質は、次のようにして調製

機相を分離し、そして飽和重碳酸ナトリウム溶液で洗浄した。有機相を乾燥し、そして溶媒を蒸発させた。酢酸エチル/石油エーテルから再結晶化すると、40 mgの3-[1-(2-カルボキシルエチル)-3-インドリル]-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点243-247℃、が得られた。

フランジオン出発物質は、次のようにして調製した：

20 mlのベンゼン中の622 μlの塩化オキサリルおよび1.5 gの1-[2-(メトキシカルボニル)エチル]インドールの溶液を、0℃において10分間、次いで室温において2時間攪拌した後、残留物をジクロロメタン中に溶解し、そして2.03 mlのトリエチルアミンおよび1.4 gの1-メチルインドール-3-イル酢酸を室温下添加した。18時間攪拌した後、溶媒を蒸発させ、そして残留物をシリカゲルで精製し、ジクロロメタンで、次いで酢酸エチル/石油エーテルで溶離した。酢酸エチル/石油エーテルから再結晶化する

した：

276 μlの塩化オキサリルを、0℃において10 mlのジクロロメタン中の868 mlの1-(3-アセトキシプロピル)インドールの溶液に添加した。この溶液を3時間攪拌し、次いで溶媒を蒸発させた。残留物をジクロロメタン中に溶解し、そして室温下にトリエチルアミンおよび756 mlの1-メチルインドール-3-イル酢酸を室温下に添加した。18時間攪拌した後、溶媒を蒸発させ、そして残留物をシリカゲルで精製し、酢酸エチル/石油エーテルで溶離した。酢酸エチル/石油エーテルから再結晶化すると、290 mgのフランジオン、融点94-96℃、が得られた。

#### 実施例 22

1 mlのDMFおよび2 mlの33%の水性アンモニア中の200 mgの3-[1-(2-メトキシカルボニルエチル)-3-インドリル]-4-(1-メチル-3-インドリル)フラン-2,5-ジオンの溶液を、100℃に0.75時間加熱した。30 mlの酢酸エチルを冷却した溶液に添加し、

と、フランジオン、融点150-152℃、が得られた。

#### 実施例 23

1 mlのDMFおよび2 mlの33%の水性アンモニア中の150 mgの3-[1-(2-カルボキシルエチル)-3-インドリル]-4-(1-メチル-3-インドリル)フラン-2,5-ジオンの溶液を、100℃に1時間加熱した。冷却した溶液を蒸発させ、そして残留物をシリカゲルで精製し、酢酸エチル/石油エーテルで溶離すると、90 mgの3-[1-(2-カルボキシルエチル)-3-インドリル]-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点256-258℃、が得られた。

フランジオン出発物質は、次のようにして調製した：

4 mlのエタノール中の200 mgの3-[1-(2-メトキシカルボニルエチル)-3-インドリル]-4-(1-メチル-3-インドリル)フラン-2,5-ジオンの溶液を、180 mgのKOHと

もに1時間還流加熱した。溶媒を蒸発させ、そして残留物を2モルの塩酸で酸性化し、そしてジクロロメタンで抽出した。有機相を分離し、乾燥し、そして蒸発させた。残留物を酢酸エチルで粉砕すると、170mgのフランジオン、融点222-224℃、が得られた。

#### 実施例24

5mlのメタノール中の40mgの実施例23の生成物の溶液を、10mgのp-トルエンスルホン酸とともに4時間還流加熱した。溶媒を蒸発させ、そして残留物を酢酸エチルから再結晶化すると、25mgの3-[1-(2-メトキシカルボニルエチル)-3-インドリル]-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点209-211℃、が得られた。

#### 実施例25

13mlのDMFおよび18mlの33%の水性アンモニア中の2.5gの3-[1-(3-アジドプロピル)-3-インドリル]-4-(1-メチル-3-インドリル)フラン-2,5-ジオンの溶

2時間撹拌し、次いで溶媒を蒸発させた。残留物をジクロロメタン中に溶解し、そして窒素下に17.4mlのジイソプロピルエチルアミンおよび94.5gの1-メチルインドール-3-イル酢酸で処理した。3日間撹拌した後、溶媒を蒸発させ、そして残留物をシリカゲルで精製し、ジクロロメタンで溶離した。酢酸エチル/石油エーテルから再結晶化すると、5.09gの3-[1-(3-ブロモプロピル)-3-インドリル]-4-(1-メチル-3-インドリル)フラン-2,5-ジオン、融点168-170℃、が得られた。

c) 50mlのDMF中の2.8gのb)の生成物の溶液を、室温において2時間撹拌し、次いで1.25gのアジ化ナトリウムとともに60℃において2時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、そして残留物をジクロロメタンと水との間に分配した。有機相を水で洗浄し、乾燥し、そして蒸発させた。酢酸エチルから結晶化すると、2.5gの所望のフランジオン、融点154-156℃、が得られた。

#### 実施例26

液を、140℃に4時間加熱した。生成物を冷却した混合物からろ過すると、2.27gの3-[1-(3-アジドプロピル)-3-インドリル]-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、222-224℃、が得られた。

フランジオン出発物質は、次のようにして調製した：

a) 200mlのDMF中の23.4gのインドールの溶液に、22.4gの水酸化カリウムおよび101gの1,3-ジブロモプロパンを添加した。この混合物を窒素下に3日間撹拌した。形成した固体をろ過し、そしてろ液を蒸発させた。残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、石油エーテル中の5%のジエチルエーテルで水レベルすると、14.7gの1-(3-ブロモプロピル)インドールが得られた。

b) 4.2mlの塩化オキサリルを、0℃において、11.75gの1-(3-ブロモプロピル)インドールの溶液に添加した。この溶液を室温において

a) 300mlの酢酸エチル中の1.9gの実施例25の生成物の溶液を、190mgの10% Pd/Cの存在下に3日間水素化した。この溶液をろ過し、そしてろ液を蒸発により濃縮した。得られる沈殿をろ過し、そして乾燥すると、1.57gの3-[1-(3-アミノプロピル)-3-インドリル]-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点195-197℃、が得られた。

b) 1.3gのa)の生成物を500mlの酢酸エチル中に取り、そして酢酸エチル中の塩化水素の飽和溶液で、沈殿がそれ以上観察されなくなるまで、処理した。この混合物を2時間撹拌し、次いでろ過すると、15gの3-[1-(3-アミノプロピル)-3-インドリル]-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン塩酸塩、融点215-220℃、が得られた。

#### 実施例27

鉱油中の水素化ナトリウムの60%の懸濁液の40mgを、0℃において窒素下に、5mlのDMF

中の327mgの3,4-ビス(3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオンの溶液に添加した。0.5時間後、この混合物を-20℃に冷却し、そして108mgの塩化トリメチルシリルを添加した。この混合物を室温に加温し、次いで0℃に冷却し、次いでさらに80mgの水素化ナトリウムを添加した。0.5時間後、116mgのプロピレンオキシドを添加し、そしてこの混合物を一夜攪拌した。5mlの水を添加し、そしてこの混合物をジクロロメタンで抽出した。有機相を乾燥し、そして蒸発させた。残留物をシリカゲルで精製し、酢酸エチル/石油エーテルで溶離した。ジエチルエーテル/石油エーテルから再結晶化すると、30mgの3,4-ビス[1-(2-ヒドロキシプロピル)-3-インドリル]-1H-ピロール-2,5-ジオン、133-135℃、が得られた。

## 実施例28

3,4-ビス(1-メトキシメチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点178-182℃、を実施例10における方法

で、  
3-(4-メトキシ-1-メチル-3-インドリル)-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、288-290℃、

3-(1-メチル-5-メチルチオ-3-インドリル)-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点260℃、

3-(6-メトキシ-1-メチル-3-インドリル)-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点267℃、

3-(6-メトキシ-1-メチル-3-インドリル)-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点267℃、

3-(7-メトキシ-1-メチル-3-インドリル)-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点255℃、

3,4-ビス(1-ベンジル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点108

に類似する方法で調製した。

## 実施例29

実施例11に記載する方法に類似する方法で、次の化合物を調製した：

3,4-ビス[1-[1-(1-ヒドロキシエチルチオ)エチル]-3-インドリル]-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点191-194℃、

3,4-ビス[1-[1-(2-メルカプトエチルチオ)エチル]-3-インドリル]-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点95-99℃、および

3,4-ビス[1-[1-(カルボキシメチルチオ)エチル]-3-インドリル]-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点111-114℃。

## 実施例30

実施例16に記載する方法に類似する方法で、次の化合物を調製した：

3,4-ビス(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点355

℃、および  
3-(5-クロロ-1-メチル-3-インドリル)-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点270-271℃。

## 実施例31

3-(1-メチル-5-メチルスルヒニル-3-インドリル)-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点292℃、を実施例17に記載する方法に類似する方法で調製した。

## 実施例32

実施例21に記載する方法に類似する方法で、次の化合物を調製した：

3-[1-(4-ヒドロキシブチル)-3-インドリル]-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点185-188℃、

3-(1-α-D-グルコピラノシル-3-インドリル)-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点185-188℃、

—1H—ピロール—2,5—ジオン、融点210—215℃、

3,4—ビス[1—(4—ヒドロキシブチル—3—インドリル)]—1H—ピロール—2,5—ジオン、融点192—193℃、および

3—[1—(5—ヒドロキシペンチル)—3—インドリル]—4—(1—メチル—3—インドリル)—1H—ピロール—2,5—ジオン、融点179—181℃。

#### 実施例33

3—[1—(4—カルバモイルブチル)—3—インドリル]—4—(1—メチル—3—インドリル)—1H—ピロール—2,5—ジオン、融点247—249℃、を実施例22に記載する方法に類似する方法で調製した。

#### 実施例34

実施例23に記載する方法に類似する方法で、次の化合物を調製した：

3—[1—(3—カルボキシプロピル)—3—インドリル]—4—(1—メチル—3—インドリル)

3—[1—(4—アジドブチル)—3—インドリル]—4—(1—メチル—3—インドリル)—1H—ピロール—2,5—ジオン、融点196—198℃、および

3—[1—(5—アジドペンチル)—3—インドリル]—4—(1—メチル—3—インドリル)—1H—ピロール—2,5—ジオン、融点170—172℃。

#### 実施例37

実施例1に記載する方法に類似する方法で、次の化合物を調製した：

3—(1—ベンジル—3—インドリル)—4—(1—メチル—3—インドリル)—1H—ピロール—2,5—ジオン、融点261—262℃、

3—(5—メトキシ—1—メチル—3—インドリル)—4—(1—メチル—3—インドリル)—1H—ピロール—2,5—ジオン、融点240—245℃、

3—(5—ベンシルオキシ—1—メチル—3—インドリル)—4—(1—メチル—3—インドリル)

ル)—1H—ピロール—2,5—ジオン、融点238—240℃、および

3—[1—(4—カルボキシブチル)—3—インドリル]—4—(1—メチル—3—インドリル)—1H—ピロール—2,5—ジオン、融点234—238℃。

#### 実施例35

実施例24に記載する方法に類似する方法で、次の化合物を調製した：

3—[1—[3—(メトキシカルボニル)プロピル]—3—インドリル]—4—(1—メチル—3—インドリル)—1H—ピロール—2,5—ジオン、融点208—210℃、および

3—[1—[4—(メトキシカルボニル)ブチル]—3—インドリル]—4—(1—メチル—3—インドリル)—1H—ピロール—2,5—ジオン、融点138—140℃。

#### 実施例36

実施例25に記載する方法に類似する方法で、次の化合物を調製した：

ル)—1H—ピロール—2,5—ジオン、融点215—218℃、

3—(1—メチル—3—インドリル)—4—(1—メチル—7—ニトロ—3—インドリル)—1H—ピロール—2,5—ジオン、融点264—266℃、

3—(1—メチル—3—インドリル)—4—(1—メチル—6—ニトロ—3—インドリル)—1H—ピロール—2,5—ジオン、融点285—287℃、

3—(1—メチル—3—インドリル)—4—(1,5—ジメチル—3—インドリル)—1H—ピロール—2,5—ジオン、融点283—285℃、

3—(1,7—ジメチル—3—インドリル)—4—(1—メチル—3—インドリル)—1H—ピロール—2,5—ジオン、融点>300℃、

3—(3—クロロ—1—メチル—3—インドリル)—4—(1—メチル—3—インドリル)—1H—ピロール—2,5—ジオン、融点280—2

82℃、

3-(1-メチル-3-インドリル)-4-(1-メチル-4-ニトロ-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点315-316℃、および

3-(1,4-ジメチル-3-インドリル)-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点292-293℃。

#### 実施例38

実施例3に記載する方法に類似する方法で、次の化合物を調製した：

3-(1-メチル-3-インドリル)-4-フェニル-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点243℃(分解)、

3-(4-メトキシフェニル)-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点262℃、

3-(4-クロロフェニル)-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点268-270℃、

-ジオン、融点219-220℃、

2-(2,5-ジメチルフェニル)-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点262-263℃、

3-(2-クロロフェニル)-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点238-239℃、

3-(1-メチル-3-インドリル)-4-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点237-238℃、および

3-(1-メチル-3-インドリル)-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点187-188℃。

#### 実施例39

3-(1-メチル-3-インドリル)-4-(2-ナフチル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点289℃(分解)を、実施例2に記載する方法に類似する方法で調製した。

#### 実施例40

3-(1-メチル-3-インドリル)-4-[4-(メチルチオ)フェニル]-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点266-267℃、

3-(1-メチル-3-インドリル)-4-(2-ニトロフェニル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点230-231℃。

3-(4-アミノフェニル)-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点297℃、

3-(1-メチル-3-インドリル)-4-(3-ニトロフェニル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点248℃、

3-(3-クロロフェニル)-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点224-225℃、

3-(1-メチル-3-インドリル)-4-(2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点245-247℃、

3-(3-ブロモフェニル)-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点244-246℃を、実施例5に記載する方法に類似する方法で調製した。

#### 実施例41

実施例6に記載する方法に類似する方法で、次の化合物を調製した：

3-(7-アミノ-1-メチル-3-インドリル)-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点>300℃

3-(6-アミノ-1-メチル-3-インドリル)-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点264-267℃、および

3-(3-アミノフェニル)-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点259℃。

#### 実施例42

実施例7に記載する方法に類似する方法で、次の化合物を調製した：

3-(7-アセトアミド-1-メチル-3-インドリル)-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点 $>200^{\circ}\text{C}$ 、および

3-(6-アセトアミド-1-メチル-3-インドリル)-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点 $>200^{\circ}\text{C}$ 。

#### 実施例43

実施例17に記載する方法に類似する方法で、次の化合物を調製した：

3-(1-メチル-3-インドリル)-4-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点 $265^{\circ}\text{C}$ 、および

3-(1-メチル-3-インドリル)-4-[4-(メチルスルフィニル)フェニル]-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点 $256-258^{\circ}\text{C}$ 。

#### 実施例44

実施例1に記載する方法に類似する方法で、次の化合物を調製した：

3-82,6-ジクロロフェニル)-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点 $285-286^{\circ}\text{C}$ 。

#### 実施例46

163mgの2-(1-インドリル)-4-(1-メチル-3-インドリル)フラン-2,5-ジオン、2.6gのヘキサメチルジシラザン、0.6gのメタノールおよび5.0mlのトルエンの混合物を、 $40^{\circ}\text{C}$ で1時間、次いで $110^{\circ}\text{C}$ で1時間撹拌した。この混合物を蒸発させ、そして残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、ジクロロメタン中の10%のメタノールで溶離すると、75mgの3-(1-インドリル)-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点 $235-236^{\circ}\text{C}$ 、が得られた。

フランジオン出発物質は、次のようにして調製した：

5.0mlのジクロロメタン中の876mgのインドル-1-イル酢酸を、まず1.65mlのジソプロピルエチルアミンで処理し、次いで5.0mlのジ

3-(1-メチル-3-インドリル)-4-(1,2-ジメチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点 $305-306^{\circ}\text{C}$ 、および

3-(1-メチル-2-インドリル)-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点 $>300^{\circ}\text{C}$ 。

#### 実施例45

実施例3に記載する方法に類似する方法で、次の化合物を調製した：

3-(1-メチル-3-インドリル)-4-(2,3-ジメチルフェニル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点 $275-276^{\circ}\text{C}$ 、

3-(3,5-ジクロロフェニル)-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点 $197-200^{\circ}\text{C}$ 、

3-(2,3,6-トリクロロフェニル)-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点 $306-309^{\circ}\text{C}$ 、および

クロロメタン中の1.10gの1-メチルインドリル-3-グリオキシルクロライドで処理した。この混合物を3時間撹拌し、次いで濃縮した。残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、ジクロロメタンで溶離すると、フランジオン、融点 $164-166^{\circ}\text{C}$ 、が得られた。

#### 実施例47

3-(3-ベンゾフラニル)-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点 $183-185^{\circ}\text{C}$ 、を、実施例46に記載する方法に類似する方法で調製した。

#### 実施例48

1.0mlのDMF中の200mgの実施例26b)の生成物を、2mlのTHF中の85mgの1,1'-チオカルボニルジイミダゾールの溶液で処理した。次いで、溶媒を蒸発させ、そして残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、ジクロロメタン中の10%のメタノールで溶離すると、129mgの3-[1-(30イソチオシアナトプロピル)-3-インドリル]-(1-メチル-3-インド



リル) - 1 H - ール - 2, 5 - ジオン、融点 219 - 221 °C、が得られた。

#### 実施例 49

10 ml の DMF 中の 100 mg の実施例 26 b) の生成物の溶液を、2 ml の THF 中の 1, 1' - カルボニルジイミダゾールの溶液で処理した。この混合物を 10 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、そして残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、クロロホルム/メタノール/酢酸/水 (60 : 18 : 2 : 3) で溶離すると、90 mg の 3 - [1 - [3 - (1 - イミダゾリルカルボキシアミド) プロピル] - 3 - インドリル] - 4 - (1 - メチル - 3 - インドリル) - 1 H - ピロール - 2, 5 - ジオン、融点 145 - 148 °C、が得られた。

#### 実施例 50

100 ml のメタノール中の 500 mg の実施例 26 b) の生成物の懸濁液を、116 mg の炭酸ナトリウムおよび 177 mg のジメチル N - シアノジチオイミノカーボネートの混合物に添加した。16 時間後、さらに 160 mg のジメチル N - シアノジ

ンドリル] - 1 H - ピロール - 2, 5 - ジオン、融点 144 - 146 °C、が得られた。

#### 実施例 52

10 ml の DMF 中の 175 mg の実施例 49 の生成物の溶液を、10 ml のエタノール性アンモニアで処理した。この混合物を 3 時間攪拌し、次いで溶媒を蒸発させた。残留物をエタノールから結晶化すると、固体が得られ、これをシリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、ジクロロメタン中の 1 % ~ 20 % のメタノールで精製すると、43 mg の 3 - (1 - メチル - 3 - インドリル) - 4 - [1 - (3 - ウレイドプロピル) - 3 - インドリル] - 1 H - ピロール - 2, 5 - ジオン、融点 248 - 250 °C、が得られた。

#### 実施例 53

10 ml のエタノール中の 150 mg の 3, 5 - ジメチルピラゾール - 1 - カルボキシアミドナ이트レートの溶液を 200 mg の実施例 26 a) の生成物で処理し、そしてこの混合物を 3 日間還流加熱した。溶媒を蒸発させ、そして残留物をシリカゲ

ルのクロマトグラフィーにかけ、ジクロロメタンで、次いで酢酸エチルで溶離すると、120 mg の 3 - [1 - [(3 - シアノ - 2 - メチルイソチオウレイド) プロピル] - 3 - インドリル] - 4 - (1 - メチル - 3 - インドリル) - 1 H - ピロール - 2, 5 - ジオン、融点 236 - 238 °C、が得られた。

#### 実施例 51

10 ml の DMF 中の 200 mg の実施例 26 a) の生成物の溶液を、10 ml のアセトニトリル中の 83 mg の 1, 1 - ビス(メチルチオ) - 2 - ニトロエチレンの溶液で処理し、そしてこの混合物を 85 °C に 3 日間加熱した。溶媒を蒸発させ、そして残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、ジクロロメタン中の 10 % のメタノールで溶離すると、154 mg の 3 - (1 - メチル - 3 - インドリル) - 4 - [1 - [3 - [1 - (メチルチオ) - 2 - ニトロビニル] プロピル] - 3 -

ンドリル] - 1 H - ピロール - 2, 5 - ジオン、融点 179 - 181 °C、が得られた。

#### 実施例 54

50 ml のクロロホルム中の 0.411 g の 3 - [1 - (3 - アセトキシプロピル) - 3 - インドリル] - 4 - (2 - ニトロフェニル) フラン - 2, 5 - ジオンの溶液を、1.53 g の 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサメチルジシラザンおよび 0.3 g のメタノールの混合物で処理し、そしてこの混合物を 60 °C に 1 時間加熱した。さらに 1.53 g のヘキサメチルジシラザンおよびさらに 0.3 g のメタノールを添加し、そして加熱を一夜続けた後、さらに 1.53 g のヘキサメチルジシラザンおよび 0.3 g のメタノールを添加した。この混合物をさらに 1 時間加熱した。溶媒を減圧下に除去し、そして残留

物をシリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、ジクロロメタン中の5%のメタノールで溶離すると、130mgの3-[1-(3-アセトキシプロピル)-3-インドリル]-4-(2-ニトロフェニル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点77-78℃、が得られた。

フランジオン出発物質は、次のようにして調製した：

3.2gの塩化オキサリルを、0℃において、100mlのジクロロメタン中の5.0gの1-(3-アセトキシプロピル)インドリルの溶液に添加した。この混合物を室温に加温し、そして3時間攪拌した後、それを蒸発させた。得られた固体をジクロロメタンおよび5.5gのトリエチルアミンで処理し、次いで3.9gの2-ニトロフェニル酢酸で処理した。この混合物を16時間攪拌し、そして溶媒を蒸発させた。残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、酢酸エチルで溶離すると、所望のフランジオンが得られた。

#### 実施例55

ドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点206-209℃(分解)、が得られた。

#### 実施例57

10mlのエタノール中の100mgの実施例48の生成物の懸濁液を、4mlのDMFで処理し、次いで10mlのエタノール中のアンモニアの飽和溶液で処理した。この混合物を室温に1時間放置し、次いで溶媒を蒸発させた。残留物をエタノールから結晶化すると、18mgの3-(1-メチル-3-インドリル)-4-[1-(3-チオウレイドプロピル)-3-インドリル]-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点166-168℃(分解)、が得られた。

#### 実施例58

190mgのメタンスルホン酸無水物を、40mlのジクロロメタン中の399mgの実施例21の生成物および1mlのピリジンの溶液に添加した。2時間後、さらに40mgのメタンスルホン酸無水物および1mlのピリジンを添加し、そして攪拌を16時間続けた。この混合物を水で洗浄し、乾燥

5mlのエタノール中の40mgの水酸化ナトリウムの溶液を、10mlのエタノール中の400mgの実施例54の生成物の溶液に添加した。3時間攪拌した後、溶媒を減圧下に除去し、そして残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、ジクロロメタン中の10%のメタノールで溶離すると、190mgの3-[1-(3-ヒドロキシ)プロピル]-3-インドリル]-4-(2-ニトロフェニル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点193-195℃、が得られた。

#### 実施例56

30mlのエタノール中ノ128mgの実施例51の生成物の溶液を、10mlのエタノール中のアンモニアの飽和溶液で処理し、そしてこの混合物を80℃に3時間加熱した。溶媒減圧下に除去し、そして残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、ジクロロメタン中の10%のメタノールで溶離すると、39mgの3-[1-[3-(1-アミノ-2-ニトロビニルアミノ)プロピル]-3-インドリル]-4-(1-メチル-3-イン

し、そして蒸発させた。酢酸エチル/ヘキサンから回収レベルすると、350mgの3-(1-メチル-3-インドリル)-4-[1-[3-(メチルスルホニルオキシ)プロピル]-3-インドリル]-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点202-204℃、が得られた。

#### 実施例59

7mgの鉱油中の80%の水素化ナトリウムの懸濁液を、10mlのDMF中の23mgの2-メルカプトイミダゾールの冷却した溶液に添加した。この混合物を冷却しながら0.5時間攪拌した。100mgの実施例58の生成物を添加し、そしてこの混合物を冷却しながら2時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、そして残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、ジクロロメタン中の10%のメタノールで溶離すると、20mgの3-[1-[3-(2-イミダゾリルチオ)プロピル]-3-インドリル]-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点130-132℃、が得られた。

実施例 60  
実施例 59 に記載する方法に類似する方法において、27 mg の 2-メルカプトチアゾリンおよび 100 mg の実施例 58 の生成物から、18 mg の 3-(1-メチル-3-インドリル)-4-[1-[3-(2-チアゾリン-2-イルチオ)プロピル]-3-インドリル]-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点 170-173℃、が得られた。

#### 実施例 61

実施例 59 に記載する方法に類似する方法において、25 mg の 2-メルカプトビリミジンおよび 100 mg の実施例 58 の生成物から、45 mg の 3-(1-メチル-3-インドリル)-4-[1-[3-(2-ビリミジニルチオ)プロピル]-3-インドリル]-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点 125-127℃、が得られた。

実施例 62  
5.1 mg のナトリウムおよび 2.0 ml のメタノールから調製した溶液に、3.5 mg の 2-メルカプトビリジニル-N-オキシドおよび 20.0 mg の実施例 5

8 の生成物を添加した。この混合物を 55℃ に 16 時間加熱した。溶媒を減圧下に除去し、残基を酢酸エチルで粉砕した。得られた固体を 2N 水酸化ナトリウムで洗浄し、次いで水で洗浄した。シリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、ジクロロメタン中の 1% のメタノールで溶離すると、49 mg の 2-[3-[3-[3-(1-メチル-3-インドリル-2,5-ジオン-1H-ピロール-4-イル)-1-インドリル]プロピルチオ]ビリジニル-N-オキシド、融点 165-167℃、が得られた。

実施例 63  
100 mg の実施例 50 の生成物を、100℃ において 16 時間、3.0 ml のエタノール、2.0 ml の DMF および 4.0 ml のエタノール中の飽和アンモニア溶液とともに加熱した。溶媒を減圧下に除去し、残基をシリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、ジクロロメタン中の 1% のメタノールで溶離すると、10 mg の 3-[3-[3-(2-シアノグアニジン)-プロピル]-3-インドリル]-4

H-ピロール-2,5-ジオン、融点 218-220℃ が得られた。(例 6) の 9.3 mg の生成物を、実施例 65 項に類似する方法に類似する方法において、100 mg の実施例 26 a) の生成物および 3.6 mg の 2-クロロ-5-ニトロビリジニルから、4.5 mg の 3-(1-メチル-3-インドリル)-4-[1-[3-(2-クロロ-5-ニトロビリジニル)-3-インドリル]-4-(1H-ピロール-2,5-ジオン)アセテートの溶液を、3.5 mg の重炭酸ナトリウムおよび 3.6 mg の 2-クロロ-3-ニトロビリジニルで処理した。この混合物を 60℃ に 1 時間加熱し、そして、100℃ に 2 時間加熱した。この混合を冷却し、水を添加し、そして沈殿をろ過し、そしてシリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、ジクロロメタン中の 1% ~ 5% のメタノールで溶離した。生成物をさらにヘキサン/酢酸エチルの結晶化によって精製すると、6.0 mg の 3-(1-メチル-3-インドリル)-4-[1-[3-(2-クロロ-5-ニトロビリジニル)-3-インドリル]-4-(1H-ピロール-2,5-ジオン)アセテート、融点 245-247℃ が得られた。

実施例 64  
10.0 ml のジメチルスルホキシド中の 10.0 mg の 3-[1-(3-アミノプロピル)-3-インドリル]-4-[1-メチル-3-インドリル]-1H-ピロール-2,5-ジオンアセテート、余分の当量の酢酸を含有する、7.5 mg の 2-クロロ-5-ニトロビリジニルおよび 10.0 mg の炭酸ナトリウムの混合物を、80℃ で 2 時間加熱した。5.0 ml の水に冷却した溶液に添加し、沈殿をろ過し、シリ

カゲルのクロマトグラフィーにかけ、ジクロロメタン中の 1% のメタノールで溶離すると、10 mg の 3-[3-[3-(2-シアノグアニジン)-プロピル]-3-インドリル]-4

H-ピロール-2,5-ジオン、融点 218-220℃ が得られた。(例 6) の 9.3 mg の生成物を、実施例 65 項に類似する方法に類似する方法において、100 mg の実施例 26 a) の生成物および 3.6 mg の 2-クロロ-5-ニトロビリジニルから、4.5 mg の 3-(1-メチル-3-インドリル)-4-[1-[3-(2-クロロ-5-ニトロビリジニル)-3-インドリル]-4-(1H-ピロール-2,5-ジオン)アセテートの溶液を、3.5 mg の重炭酸ナトリウムおよび 3.6 mg の 2-クロロ-3-ニトロビリジニルで処理した。この混合物を 60℃ に 1 時間加熱し、そして、100℃ に 2 時間加熱した。この混合を冷却し、水を添加し、そして沈殿をろ過し、そしてシリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、ジクロロメタン中の 1% ~ 5% のメタノールで溶離した。生成物をさらにヘキサン/酢酸エチルの結晶化によって精製すると、6.0 mg の 3-(1-メチル-3-インドリル)-4-[1-[3-(2-クロロ-5-ニトロビリジニル)-3-インドリル]-4-(1H-ピロール-2,5-ジオン)アセテート、融点 245-247℃ が得られた。

実施例 65  
10.0 ml のジメチルスルホキシド中の 10.0 mg の 3-[1-(3-アミノプロピル)-3-インドリル]-4-[1-メチル-3-インドリル]-1H-ピロール-2,5-ジオンアセテート、余分の当量の酢酸を含有する、7.5 mg の 2-クロロ-5-ニトロビリジニルおよび 10.0 mg の炭酸ナトリウムの混合物を、80℃ で 2 時間加熱した。5.0 ml の水に冷却した溶液に添加し、沈殿をろ過し、シリ

カゲルのクロマトグラフィーにかけ、ジクロロメタン中の 1% のメタノールで溶離すると、10 mg の 3-[3-[3-(2-シアノグアニジン)-プロピル]-3-インドリル]-4H-ピロール-2,5-ジオン、融点 218-220℃ が得られた。(例 6) の 9.3 mg の生成物を、実施例 65 項に類似する方法に類似する方法において、100 mg の実施例 26 a) の生成物および 3.6 mg の 2-クロロ-5-ニトロビリジニルから、4.5 mg の 3-(1-メチル-3-インドリル)-4-[1-[3-(2-クロロ-5-ニトロビリジニル)-3-インドリル]-4-(1H-ピロール-2,5-ジオン)アセテートの溶液を、3.5 mg の重炭酸ナトリウムおよび 3.6 mg の 2-クロロ-3-ニトロビリジニルで処理した。この混合物を 60℃ に 1 時間加熱し、そして、100℃ に 2 時間加熱した。この混合を冷却し、水を添加し、そして沈殿をろ過し、そしてシリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、ジクロロメタン中の 1% ~ 5% のメタノールで溶離した。生成物をさらにヘキサン/酢酸エチルの結晶化によって精製すると、6.0 mg の 3-(1-メチル-3-インドリル)-4-[1-[3-(2-クロロ-5-ニトロビリジニル)-3-インドリル]-4-(1H-ピロール-2,5-ジオン)アセテート、融点 245-247℃ が得られた。

実施例 66  
10.0 ml のジメチルスルホキシド中の 10.0 mg の 3-[1-(3-アミノプロピル)-3-インドリル]-4-[1-メチル-3-インドリル]-1H-ピロール-2,5-ジオンアセテート、余分の当量の酢酸を含有する、7.5 mg の 2-クロロ-5-ニトロビリジニルおよび 10.0 mg の炭酸ナトリウムの混合物を、80℃ で 2 時間加熱した。5.0 ml の水に冷却した溶液に添加し、沈殿をろ過し、シリ

カゲルのクロマトグラフィーに、ジクロロメタン中の5%のメタノールで溶離すると、60mgの3-(1-メチル-3-インドリル)-4-[1-[3-(2-ピリジミジニルアミノ)プロピル]-3-インドリル]-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点214-215℃、が得られた。

#### 実施例67

20mlのDMF中の560mgの実施例26a)の生成物の溶液、余分の当量の酢酸を含有する、を、180mgの重炭酸ナトリウムおよび300mgのメチル4-ベンジルオキシベンズイミデート塩酸塩で室温において24時間処理した。溶媒を蒸発させ、そして残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、ジクロロメタン中の1%のメタノールで溶離すると、275mgの3-[1-[3-(4-ベンジルオキシベンズイミド)ベンジルアミノ)プロピル]-3-インドリル]-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン塩酸塩、融点254-256℃、が得られた。

178℃、が得られた。

73mgの実施例69の生成物を、50mgのチオ尿素を215mlのエタノール中の、150mgの実施例68の生成物の、逐流加熱した溶液に添加した。この混合物を長時間加熱し、次いで溶媒を蒸発させた。残留物をシリカゲルのクロマトグラフにかけ、ジクロロメタン中の20%のメタノールで溶離すると、10mgの3-[1-[3-(アミノチオ)プロピル]-3-インドリル]-4-(2-ニトロフェニル)-1H-ピロール-2,5-ジオンメタンスルホン酸塩、融点164-165℃、が得られた。

#### 実施例70

150mgの3-(1-メチル-3-インドリル)-4-(1-フェニル)-3-インドリル、フラン-2,5-ジオンを、3mlのDMFおよび1.0mlの33%の水性アンモニアで80℃において4時間処理した。この混合物を冷却し、そして酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出液を乾燥し、そして濃縮した。残留物を酢酸エチル/ヘキサン

上で使用したメチル4-ベンジルオキシベンズイミデート塩酸塩は、次のようにして調製した：0℃に冷却した、16mlのTHFおよび0.2mlのメタノール中の560mgの4-ベンジルオキシベンズニトリルの溶液を、塩化水素で飽和させ、そして4℃に16時間保持した。沈殿をろ過し、ジエチルエーテルで洗浄し、そして乾燥すると、357mgの4-ベンジルオキシベンズイミデート塩酸塩、融点179-180℃、が得られた。

#### 実施例68

93mgのメタンスルホン酸無水物を、25mlのジクロロメタン中の0.46ミリモルの実施例55の生成物の溶液の添加し、そしてこの混合物を0.5時間撹拌し、次いで水で洗浄し、乾燥し、そして濃縮した。残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、ジクロロメタン中の10%のメタノールで溶離すると、160mgの3-[1-[3-(メチルスルホニルオキシ)プロピル]-3-インドリル]-4-(2-ニトロフェニル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点177℃

から結晶化すると、120mgの3-(1-メチル-3-インドリル)-4-(1-フェニル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点135-137℃、が得られた。

フランジオン出発物質は、次のようにして調製した：

0.7gの塩化オキサリルを、10混合において、50mlのジクロロメタン中の1.0gの1-フェニルインドールの溶液に添加した。室温に加熱し、そして16時間撹拌した後、溶媒を減圧下に除去した。得られたガムを50mlのジクロロメタン、1.4gのトリエチルアミンおよび1.0gの1-メチル-4-ピロリル-1-イル酢酸で処理し、そしてこの混合物を4時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、そして残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、酢酸エチル/ヘキサンで溶離すると、190mgのフランジオン、融点94-96℃、が得られた。

実施例71  
50mlのDMF中の50mgの実施例50の生成

物の溶液を、4 mlのエタノール中の33%の水性アンモニアで処理した。この溶液物質を16時間攪拌し、次いで溶媒を減圧下に除去した。残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、酢酸エチルで溶離すると、46 mgの3-[1-(3-(2-シアノ-3-メチルグアニジン)プロピル)-3-インドリル]-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点190-193℃、が得られた。

#### 実施例72

100 mgの実施例50の生成物を、10 mlのエタノール、10 mlのDMFおよび20 mlの40%の水性トリエチルアミンで16時間処理した。溶媒を減圧下に除去し、残基をシリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、ジクロロメタン中の10%のメタノールで溶離すると、53 mgの3-[1-[3-(2-シアノ-3,3-ジメチルグアニジン)プロピル]-3-インドリル]-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点150-153℃、が得られた。

%のメタノールで溶離すると、50 mgの3-[1-[3-(2-イミダゾリン-2-イルチオ)-3-インドリル]-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオンメタンスルホネート、融点134-136℃、が得られた。

#### 実施例75

0.5 gの3-[1-(3-アミノプロピル)-3-インドリル]-4-(1H-ピロール-2,5-ジオンアセテート、110 mgの重炭酸ナトリウムおよび242 mgの3,5-ジメチル-N<sup>3</sup>-ニトロ-1-ピラゾール-1-カルボキシアミジンと一緒に25 mlのエタノール中で4時間還流加熱した。溶媒を減圧下に除去し、残基をシリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、ジクロロメタン中の1%~5%のメタノールで溶離すると、500 mgの3-(1-メチル-3-インドリル)-4-[1-[3-(2-ニトログアニジン)プロピル]-3-インドリル]-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点268-270℃(分解)、が得ら

#### 実施例73

30 mlのエタノール中の107 mgの実施例67の生成物の溶液を、10 mgの10% Pd/Cで処理し、そして16時間1気圧の水素下に振盪した。溶媒を減圧下に除去し、残基をシリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、ジクロロメタン中の10%のメタノールで溶離した。得られた生成物をメタノール中に溶解し、ろ過し、ろ液を濃縮し、残留物を酢酸エチルで粉砕し、ろ過し、そしてフィルター残留物を乾燥すると、22 mgの3-[1-[3-(4-ヒドロキシ- $\alpha$ -イミノベンジルアミノ)プロピル]03-インドリル]-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点>300℃、が得られた。

#### 実施例74

150 mgの実施例58の生成物および50 mgの2-イミダゾインチオンを、一緒に24時間、5 mlのエタノール中で還流加熱した。溶媒を蒸発させ、そして残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、ジクロロメタン中の10%~25%のメタノールで溶離すると、50 mgの3-[1-[3-(2-イミダゾリン-2-イルチオ)-3-インドリル]-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点134-136℃、が得られた。

#### 実施例76

0.5 mlのピリジンおよび115 mgのメタンスルホンクロライドを、35 mlのジクロロメタン中の50 mgの実施例26a)の生成物の溶液に添加した。得られる溶液を一夜攪拌した。次いで、2 mlのピリジンを添加し、そしてこの反応混合物を8時間還流加熱した。冷却した反応混合物を2モルの塩酸、飽和重炭酸ナトリウム溶液および水で洗浄した。この溶液を乾燥し、蒸発させると、固体が得られ、これをジクロロメタン/ジエチルエーテル/ヘキサンから再結晶化した。40 mgの3-(1-メチル-3-インドリル)-4-[1-[3-(メチルスルホンアミド)プロピル]-3-インドリル]-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点135-138℃、が得られた。

#### 実施例77

実施例76に記載する方法に類似する方法において、3-[1-[3-(ベンゼンスルホンアミド)プロピル]-3-インドリル]-1H-ピ

ロール-2,5-ジオン 融点125-128℃、  
が得られた。

#### 実施例78

40mlのジクロロメタン中の50mgの実施例26a)の生成物の溶液に、30μlの塩化ベンジルを添加した。次いで、200μlのピリジンを加し、そしてこの混合物を5時間撹拌した。次いで、この混合物を2N塩酸および飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥し、そして蒸発させた。残留物を酢酸エチル/石油エーテルから結晶化すると、45mgの3-[1-(3-ベンズアミドプロピル)-3-インドリル]-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点138-140℃、が得られた。

#### 実施例79

40mlジクロロメタン中の50mgの実施例26a)の溶液に、102mgの酢酸無水物を添加した。得られる溶液を1時間撹拌した。この混合物を2N塩酸および飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥し、そして蒸発させた。ジクロロメタン/ヘ

#### 実施例81

173mgの実施例58の生成物および2mlのエタノール中の33%の水性アンモニアの混合物を、90℃に3時間加熱した。溶媒を蒸発させ、そして残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、ジクロロメタン/メタノール/酢酸エチル/水(60:18:2:3)で溶離すると、75mgのトリメチル[3-[3-[3-(1-メチル-3-インドリル)-2,5-ジオン-3-ピロリン-4-イル]-1-インドリル]プロピル]アンモニウムメチルスルホネート、融点180-185℃、が得られた。

#### 実施例82

1mlのDMF中の500mgの3-[1-[3-(1-ブトキシカルボニル)-(メチル)アミノ]プロピル]-3-インドリル]-4-(1-メチル-3-インドリル)-フラン-2,5-ジオンおよび2mlの33%の水性アンモニアの溶液を、140℃に4時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、そして残留物を30mlの酢酸エチル中に取った不溶

キサンから抽出すると、45mgの3-[1-(3-アセトアミドプロピル)-3-インドリル]-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点132-136℃、が得られた。

#### 実施例80

300mgの実施例58の生成物および2mlのエタノール中の33%の水性アンモニアの混合物を、90℃に1時間加熱した。この混合物を蒸発させ、残留物を50mlの酢酸エチル中に溶解し、この溶液を飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、そして10mlの酢酸エチル中お塩酸で処理した。溶媒を蒸発させ、そして残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、ジクロロメタン/メタノール/酢酸エチル/水(60:18:2:3)で溶離した。メタノール/酢酸エチルから結晶化すると、40mgの3-[1-(3-ジメチルアミノ)プロピル]-3-インドリル]-1H-ピロール-2,5-ジオン塩酸塩、融点268-270℃、が得られた。

性物質をろ過し、そして酢酸エチル中の塩化水素の飽和溶液をろ液に添加した。溶媒を蒸発させ、そして残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、ジクロロメタン/メタノール/酢酸エチル/水(60:18:2:3)で溶離すると、75mgの3-(1-メチル-3-インドリル)-4-[1-[3-(メチルアミノ)プロピル]-3-インドリル]-1H-ピロール-2,5-ジオン塩酸塩、融点273-275℃、が得られた。

フランジオン出発物質は、次のようにして調製した:

a) 3gの1-(3-ブロモプロピル)インドールをエタノール中のメチルアミンの溶液で処理した。得られる溶液を6時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、そして残留物を50mlのジクロロメタン中に溶解し、そして飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。有機相を乾燥し、そして蒸発させると、2.30gの1-(3-メチルアミノプロピル)インドールが得られ。

b) 2.67gのジ(1-ブチル)ジカーボネート

## 実施例 8 3

7.5 mg のメタンスルホニルクロライドを、  
のピリジン中の 170 mg の実施例 21 の生成物  
溶液に添加した。得られる溶液を 4 時間攪拌し、  
次いで溶媒を蒸発させた。残留物をシリカゲル  
精製し、酢酸エチル/石油エーテル (1:1)  
で分離した。酢酸エチル/ヘキサンから再結晶化  
すると、3-[1-(3-クロロプロピル)-3-  
インドリル]-4-(1-メチル-3-インド  
ル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点  
54-256℃、が得られた。

## 実施例 8 4

実施例 26 に記載する方法に類似する方法に  
いて、次の化合物を調製した：

3-[1-(2-アミノエチル)-3-イン  
リル]-4-(1-メチル-3-インドリル)  
1H-ピロール-2,5-ジオン塩酸塩、融点  
45-247℃、

3-[1-(4-アミノブチル)-3-イン  
リル]-4-(1-メチル-3-インドリル)、

および 1.2 トリエチルアミンを、0℃にお  
いて、40 ml のジクロロメタン中の 2.3 g の 1-  
(3-メチルアミノプロピル) インドールの溶液  
に添加した。4 時間後、この混合物を飽和重炭酸  
ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥し、そして蒸発す  
ると、3.68 g の 1-[3-[(1-ブトキシカ  
ルボニル) (メチル) アミノ] プロピル] イ  
ンドールが得られた。

c) 1.14 ml の塩化オキサリルを、0℃におい  
て、40 ml のジエチルエーテル中の 3.6 g の b)  
の生成物の溶液に添加した。得られる溶液を 0℃  
で 1 時間攪拌し、次いで溶媒を蒸発させた。残留  
物を 120 ml のジクロロメタン中に溶解し、そし  
て 3.44 ml のトリエチルアミンおよび 2.36 g  
の 1-メチルインドール-3-イル酢酸で処理した。  
室温において 18 時間攪拌した後、溶媒を蒸発さ  
せ、そして残留物をシリカゲルのクロマトグラフ  
イーにかけ、酢酸エチル/石油エーテル (1:2)  
で分離すると、1.4 g の所望のフランジオン、融  
点 73-80℃、が得られた。

1H-ピロール-2,5-ジオン塩酸塩、融点  
90-192℃、

3-[1-(5-アミノペンチル)-3-イン  
ドリル]-4-(1-メチル-3-インドリル)  
-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点 180  
-182℃。

## 実施例 8 5

4 ml の DMF および 8 ml の 33% の水性アンモ  
ニア中の 1.6 g の 3-[1-(2-アセトキシエ  
チル)-3-インドリル]-4-(1-メチル-  
3-インドリル) フラン-2,5-ジオンの溶液  
を、160℃に 4 時間加熱した。沈殿をろ過し、  
そして乾燥すると、1.04 g の 3-[1-(2-  
ヒドロキシエチル)-3-インドリル]-4-(1-  
メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-  
2,5-ジオン、融点 250-252℃、が得ら  
れた。

フランジオン出発物質は、次のようにして調製  
した：

a) 500 ml の DMF 中の 11.7 g のインドー

ルを、鉱油中に分散した 4 g の水素化ナトリウム  
で処理した。1 時間後、この混合物を氷浴中で  
却し、そして 10 ml のエチレンオキシドを添加  
した。この混合物を室温に放置し、次いで 2 時間  
攪拌した。溶媒を蒸発させ、そして残留物を 50  
の水で処理し、そして 2 モルの塩酸で中和した  
生成物をジクロロメタン中に抽出した。溶媒を  
蒸発させ、そして残留物をシリカゲルのクロマト  
グラフィイーにかけ、酢酸エチル/石油エーテルで  
分離すると、7.6 g の 1-(2-ヒドロキシエチ  
ル) インドールが得られた。

b) 10 ml の 4.6 g の 1-(2-ヒドロキシエ  
チル) インドールの氷冷した溶液を、1 ml のピ  
リジンおよび 4 ml の酢酸無水物で処理した。2 時  
間後、50 ml の水を添加し、そして 100 ml のジ  
クロロメタンで抽出し、そしてジクロロメタンの  
抽出液を乾燥した。溶媒を蒸発させると、5.7 g  
の 1-(2-アセトキシエチル) インドールが得  
られた。

c) 2.57 ml の塩化オキサリルを、0℃におい



て、70 mlのジクロロメタン中の5.7 gの1-(2-アセトキシエチル)インドールの溶液を添加した。得られる溶液を2時間攪拌し、次いで溶媒を蒸発させた。210 mlのジクロロメタン中に溶解した残留物に、7.7 mlのトリエチルアミンおよび5.29 gの1-メチル-3-酢酸を窒素雰囲気下に添加した。18時間攪拌した後、溶媒を蒸発させ、そして残留物をシリカゲルで精製し、酢酸エチル/石油エーテル(1:2)で溶離した。酢酸エチル/ヘキサンから結晶化すると、1.87 gの3-[1-(2-アセトキシエチル)-3-インドリル]-4-(1-メチル-3-インドリル)フラン-2,5-ジオン、融点198-199℃、が得られた。

#### 実施例 86

200 mgの3-(1-メチル-3-インドリル)-4-(4-ピリジル)フラン-2,5-ジオンを、5 mlのDMFおよび5 mlの33%の水性アンモニアで処理した。得られる溶液を140℃に17時間加熱した。冷却後、水を水で希釈した。生

成物をろ過し、で洗浄し、そして乾燥すると、144 mgの3-(1-メチル-3-インドリル)-4-(4-ピリジル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点332-334℃、が得られた。

フランジオン出発物質は、次のようにして調製した：

50 mlのジクロロメタン中の5 gの4-ピリジル-酢酸塩酸塩および3.72 gのジイソプロピルエチルアミンを、まず50 mlのジクロロメタン中の6.37 gの1-メチルインドール-3-グリオキシクロライドで処理し、次いで7.5 gのジイソプロピルエチルアミンで処理した。この混合物を室温に放置し、次いで65時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残基をジクロロメタン中に取り、そしてシリカゲルのクロマトグラフィーにかけた。生成物を含有する分画を濃縮した。酢酸エチル/ヘキサンから結晶化すると、940 mgの3-(1-メチル-3-インドリル)-4-(4-ピリジル)フラン-2,5-ジオン、融点217-219℃、が得られた。

3-(1-メチル-3-インドリル)-4-(3-ピロリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点240-241℃、が得られた。

フランジオン出発物質は、次のようにして調製した：

a) 25 mlのジクロロメタン中の1 gの1-(ベンゼンスルホニル)-3-ピロリル酢酸を、0℃において、25 mlのジクロロメタン中の873 mgの1-メチルインドール-3-グリオキシクロライドで、次いで975 mgのジイソプロピルエチルアミンで処理した。この混合物を室温に放置し、次いで22時間攪拌した。濃縮し、そして残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、酢酸エチル/ヘキサン(1:1)で溶離すると、540 mgの3-[1-(ベンゼンスルホニル)-3-ピロリル]-4-(1-メチル-3-インドリル)フラン-2,5-ジオンが得られた。

b) 10 mlのエタノール中の255 mgのa)の生成物を、2.5 mlの2.5モルの水性水酸化ナトリウムで処理した。この溶液を室温に17時間放置

実施例 87  
実施例 86に記載する方法に類似する方法において、次の化合物が得られた：  
3-(1-メチル-3-インドリル)-4-(3-ピリジル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点278-279℃、および  
3-(1-メチル-3-インドリル)-4-(2-ピリジル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点242-244℃。  
実施例 88  
135 mgの3-(1-メチル-3-インドリル)-4-(3-ピロリル)フラン-2,5-ジオンを、5 mlのDMFおよび5 mlの33%の水性アンモニアで処理した。この溶液を140℃に4時間加熱した。冷却した溶液を水で希釈し、そしてジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタンの抽出液を濃縮した。残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、酢酸エチル/ヘキサン(1:1)で溶離し、次いで酢酸エチル/ヘキサンから結晶化すると、50 mgの3-(1-メチル-3-イン



した。1.0 mlの水で希釈した後、この混合物をジエチルエーテルで抽出した。水溶液を濃塩酸で酸性にし、そして酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出液を乾燥し、そして濃縮すると、1.40 mgの所望のフランジオン、 $n_D^{20} 1.292$  (M\*) が得られた。

#### 実施例 8 9

4.5 mlのエタノール中の1.455 gの実施例 58の生成物を3.64 mgのチオ尿素で処理し、そしてこの混合物を18時間還流加熱した。冷却後、沈殿をろ過し、そしてエタノールおよびジエチルエーテルで洗浄した。固体を乾燥すると、1.33 gの3-[1-[3-(アミジドチオ)プロピル]-3-インドリル]-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオンメタンスルホネート、融点23.6-23.8°C (分解) が得られた。

実施例 9.0: 同様に、実施例 5.9に記載する方法に類似する方法において、次の化合物を調整した。

溶解すると、固体が得られ、これをジエチルエーテルで粉砕し、ろ過し、そして乾燥した。6.9 mgの3-[1-[3-(シアノプロピル)-3-インドリル]-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点24.5-24.7°C が得られた。

#### 実施例 9.2

実施例 9.1に記載する方法に類似する方法において、3-[1-(4-シアノエチル)-3-インドリル]-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点19.5-19.8°C が得られた。

#### 実施例 9.3

2.0 mlのエタノール中の1.00 mgの実施例 9.1の生成物を、飽和溶液が得られるまで、塩化水素で処理した。6時間後、溶媒を蒸発させ、そして残留物を5.0 mlのエタノール中に溶解した。この溶液を0°Cに冷却し、アンモニアガスで飽和させ、次いで室温に放置した。17時間放置した後、溶媒を蒸発させた。残留物を水中に溶解し、そして

[1-[2-(アミノチオ)エチル]-インドリル]-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオンメタンスルホネート、融点23.8-24.0°C (分解) が得られた。

3-[1-[4-(アミノチオ)ブチル]-インドリル]-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオンメタンスルホネート、融点15.0°C (分解) が得られた。

3-[1-[5-(アミノチオ)ペンチル]-3-インドリル]-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオンメタンスルホネート、融点13.0°C (分解) が得られた。

#### 実施例 9.1

2.0 mlのジメチルスルホキシド中の4.50 mgの実施例 5.8の生成物を、1.16 mgのシアン化ナトリウムで処理した。この混合物を50°Cに8時間加熱し、次いで冷却し、そして水中に注いだ。この混合物を酢酸エチルで抽出し、そして抽出液を乾燥した。濃縮し、シリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、トルエン/酢酸(9:1)で抽出すると、固体が得られ、これをジエチルエーテルで粉砕し、ろ過し、そして乾燥した。8.4 mgの3-[1-[3-(シアノプロピル)-3-インドリル]-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点17.5-17.7°C が得られた。

#### 実施例 9.4

1.0 mlのジメチルスルホキシド中の1.00 mgの実施例 5.8の生成物を、1.20 mgの5-メルカプト-1-メチルテトラゾールナトリウム塩で処理した。この溶液を5.5化合物に6時間加熱し、次いで冷却し、そして水中に注いだ。水性相を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出液を乾燥し、そして濃縮した。シリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、ジクロロメタン/酢酸エチル(4:1)で抽出すると、4.8 mgの3-[1-(1-メチル-3-インドリル)-4-[1-[3-(1-メチル-3-インドリルチオ)プロピル]-3-インドリル]-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点15.9-17.0°C が得られた。

#### 実施例 9.5

60 mlのジクロロメタン中の600 mgの実施例21の生成物を、237 mgのピリジンで処理した。この混合物を、5~10℃において、15 mlのジクロロメタン中の855 mgのトリフルオロメタンスルホン酸無水物の溶液に添加した。5~10℃において1時間後、この混合物を20 mlのジクロロメタン中の944 mgの1,2-ジアミノエタンに添加した。この混合物を室温において15分間攪拌し、次いで重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。このジクロロメタン溶液を乾燥し、そして濃縮した。残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、クロロホルム/メタノール/酢酸エチル/水(60:18:2:3)で溶離すると、ガムが得られ、これを50 mlのエタノール中に溶解した。この溶液を25 mlの1モルの塩酸で処理し、そして濃縮した。残留物をジエチルエーテルで粉砕し、ろ過し、そして乾燥すると、22.1 mgの3-[1-[3-(2-アミノエチルアイノ)プロピル]-3-インドリル]-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、

-3-インドリル]-4-(1H-ピロール-2,5-ジオン、融点140℃、が得られた。

実施例9-8 5 mlのジクロロメタン中の90 mgの実施例97の生成物を、5 mlのジクロロメタン中の60 mgの85%のメタクロロ過安息香酸で処理した。この溶液を2時間攪拌し、次いで水性重炭酸ナトリウムで洗浄した。この溶液を乾燥し、そして濃縮した。残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、ジクロロメタン/酢酸エチル(1:1)で溶離すると、25 mgの3-(1-メチル-3-インドリル)-4-[1-(3-メチルスルホニルプロピル)-3-インドリル]-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点225-227℃、が得られた。

#### 実施例99

15 mlのジメチルスルホキシド中の838 mgの実施例58の生成物を、600 mgのチオール酢酸カリウムで処理した。この溶液を3時間攪拌し、次いで水で希釈した。この溶液を酢酸エチルで抽

出し、そして酢酸エチル抽出液を乾燥した。濃縮し、そしてシリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、酢酸エチルで溶離すると、72.3 mgの3-[1A

1-[3-(アセチルチオ)プロピル]-3-インドリル]-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点210-213℃、が得られた。

#### 実施例100

2.0 mlの50%のメタノール/ジメチルスルホキシド中の350 mgの実施例99の生成物を、0.5 mlの33%の水性アンモニアで処理した。この混合物を17時間攪拌し、次いで20 mlの塩化ナトリウム溶液で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出液を乾燥し、そして濃縮した。残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、酢酸エチル/ヘキサン(3:1)で溶離すると、266 mgの3-[1-(3-メルカプトプロピル)-3-インドリル]-4-(1-メチル-3-インドリル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、融点155-157℃、が得られた。

## 実施例101

0.71gのトリフルオロスルホン酸無水物を、  
0℃において、10mlのピリジン中の0.5gの実  
施例1の生成物の溶液に添加した。この混合物を  
室温において3日間攪拌し、次いで蒸発させた。  
残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、  
ジクロロメタン中の10%のメタノールで溶離す  
ると、0.11gの3-(1-メチル-3-インド  
リル)-4-[1-[30-(1-ピリジノ)ブ  
ロピル]-3-インドリル]-1H-ピロール-  
25-ジオン、融点87-88℃、が得られた。

## 実施例102

実施例26a)の遊離塩基をシリカゲルのクロ  
マトグラフィーにかけ、ジクロロメタン/メタノ  
ール/酢酸エチル/水(60:18:2:3)で  
溶離すると、実施例64、66および75におい  
て出発物質として使用した対応するアセテートが  
得られた。

以下の実施例は、本発明によって提供される化  
合物を含有する典型的な製薬学的組成物を例示す。

る：

次の成分を含有する錠剤およびカプセル剤を、  
慣用の方法で調製した：

表A

成分	錠剤につき
式1の化合物	5.0 mg
ラクトース	125.0 mg
トウモロコシ澱粉	75.0 mg
タルク	4.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	1.0 mg
錠剤の重量	210.0 mg

表B

成分	カプセルにつき
式1の化合物	10.0 mg
ラクトース	165.0 mg
トウモロコシ澱粉	20.0 mg
タルク	5.0 mg
錠剤の重量	200.0 mg

## 第1頁の続き

⑤ Int. Cl. 識別記号 庁内整理番号

A 61 K 31/41 ACF 7375-4C  
31/44 ABB  
31/70 7431-4C  
C 07 D 403/04 207 6742-4C  
403/14 207 6742-4C  
405/14 207 6742-4C  
209 6742-4C  
409/14 207 6742-4C  
417/14 207 6742-4C  
C 07 H 19/044 7417-4C

優先権主張 ②1988年11月25日③イギリス(GB)③8827565.6

⑦発明者 ジェフリー・ロートン イギリス国バートフォードシャー・ヒッチン・ホワイトヒ  
ルロード 109

